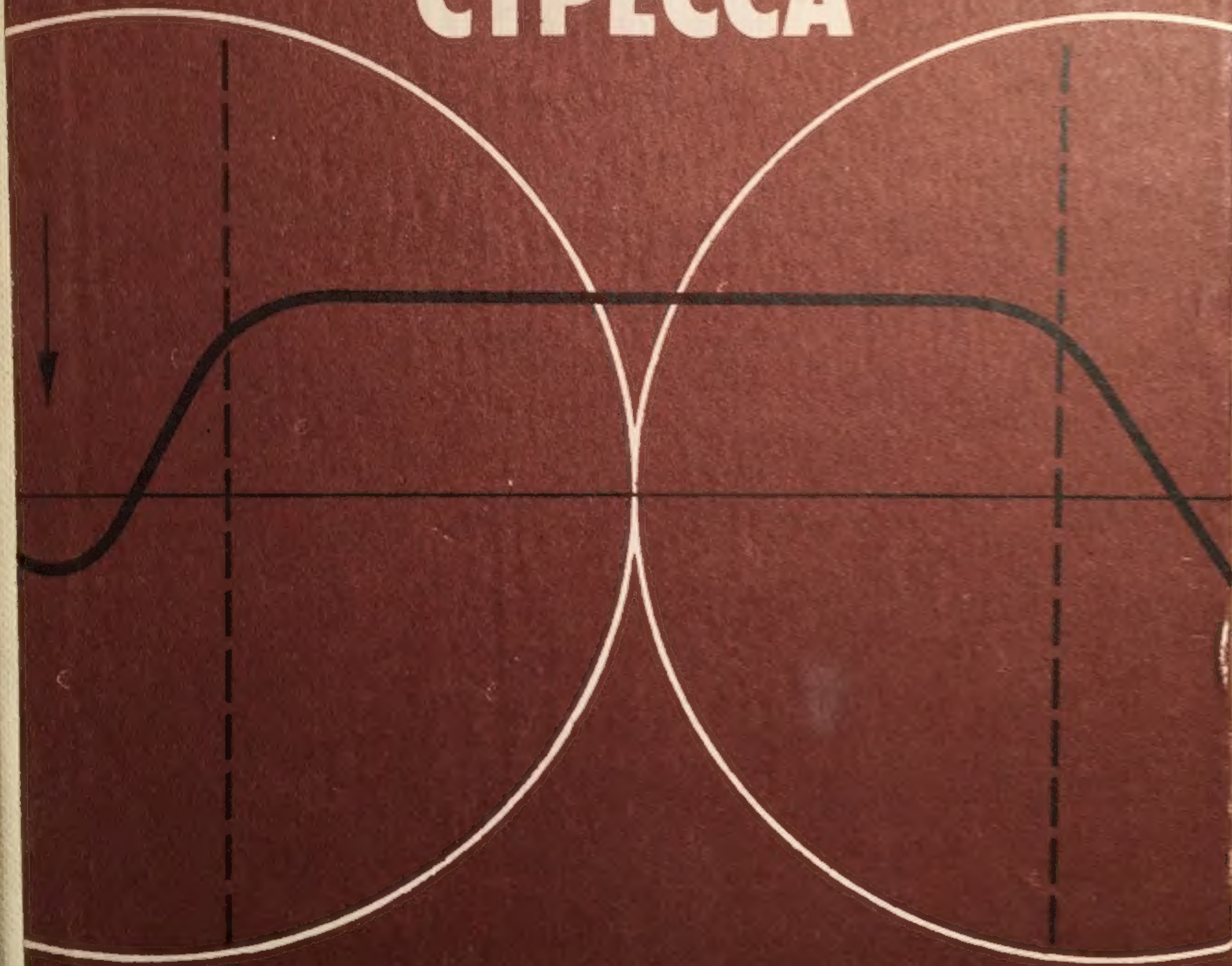


**Л.Е. ПАНИН**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ  
СТРЕССА**





АКАДЕ  
ИНСТИТУ

БИС  
М



АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
Институт клинической и экспериментальной медицины

Л. Е. ПАНИН

# БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА

Ответственный редактор  
д-р мед. наук Д. Н. Маянский



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
Новосибирск • 1983



Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. - Новосибирск: Наука, 1983.

В монографии рассматриваются механизмы неспецифической резистентности организма в разные фазы стресса по Селье. Анализируется перестройка эндокринной регуляции организма, которая обеспечивает переход его на новый уровень гомеостаза. Впервые гомеостаз рассматривается как функциональная система организма в соответствии с представлениями П.К. Анохина.

Книга адресована биологам, биохимикам, физиологам, преподавателям и студентам университетов и медицинских вузов.

Табл. 51. Ил. 34. Библиогр. 241.

П 2001040000-750 641-82, кн. 2  
055(02)-83

© Издательство "Наука", 1983 г.

ВВЕДЕНИЕ

Ни у ко  
зультат эволю  
живое - от ж  
это не значи  
вырвалась из  
нов считал,  
и внешнюю с  
его существо  
ганизма долж  
На протяжении  
жизнь стреми  
успехов. Оди  
она не может  
де всего зак

Г. Селье  
действию на  
ской природы  
стоянны и пр  
тельное увели  
секреторных  
люция тимик  
лудка и двен  
адапционно  
агентами (С  
что между н  
связь, страж  
вреждающее  
феномен, при  
степенью стр

Первая  
ваниям по ре  
пехи в изуче  
вого слоя на  
ной активност  
лениям об  
темы. Еще



---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
ЧАСТЬ I.	
СТРЕСС: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕЖЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕ- ЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА . . . . .	8
Глава 1. Нейроэндокринные механизмы развития об- щего адаптационного синдрома . . . . .	9
Глава 2. Энергетические аспекты резистентности . .	38
Глава 3. Структурные аспекты резистентности . . .	69
Глава 4. Иммунологические аспекты резистентности	104
ЧАСТЬ II.	
ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ СТРЕССЕ, ПРИНЦИП СИСТЕМНОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТРЕССА	126
Глава 1. Роль циклических нуклеотидов в регуляции обмена веществ . . . . .	-
Глава 2. Липопротеиды и регуляция внутриклеточного метаболизма . . . . .	145
Глава 3. Участие лизосом в адаптивно-восстанови- тельных процессах. Структурный след адаптации . . . . .	161
Глава 4. Гомеостаз как функциональная система . . .	185
Заключение . . . . .	215
Литература . . . . .	216



## ВВЕДЕНИЕ

Ни у кого не вызывает сомнений, что жизнь на Земле — результат эволюции неживой природы. И если мы говорим, что все живое — от живого, каждая клетка — от клетки (Вирхов, 1855), это не значит, что жизнь наконец-то обрела свою независимость, вырвалась из всего многообразия ее внешних связей. И.М. Сеченов считал, что в научное определение жизни необходимо включать и внешнюю среду: "Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен, поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него" (1952, с: 533). На протяжении своей истории, насчитывающей более 3,5 млрд. лет, жизнь стремилась завоевать свободу и добилась в этом огромных успехов. Однако вырваться полностью из среды, породившей ее, она не может. Этому мешают объективные законы природы, прежде всего законы термодинамики.

Г. Селье первый обратил внимание на то, что организм при действии на него различных раздражителей физической или химической природы реагирует появлением неспецифических признаков. Постоянны и принципиально важны среди них следующие: 1) значительное увеличение коркового слоя надпочечников и исчезновение секреторных гранул из клеток железистой ткани, 2) острая инволюция тимико-лимфатической системы, 3) кровоточащие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Они составили основу "общего адаптационного синдрома", вызываемого разными повреждающими агентами (Селье, 1936). Заслуга Г. Селье заключается в том, что между неспецифическими признаками он увидел определенную связь, отражающую характер защитной реакции организма на повреждающее воздействие, понял, что это важнейший биологический феномен, присущий всем живым существам с достаточно высокой степенью структурно-функциональной организации.

Первая работа Г. Селье дала толчок многочисленным исследованиям по различным вопросам стресса. Достигнуты огромные успехи в изучении этой важнейшей проблемы. От увеличения коркового слоя надпочечников как признака повышения его функциональной активности (первый компонент триады) мы перешли к представлениям об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Еще У. Кеннон (1932) показал, что у животных при эмо-



циональном напряжении (страх, ярость) увеличивается в крови содержание адреналина. И в этом он видел проявление мобилизации всех внутренних резервов организма в угрожающей ситуации. Впоследствии эта мысль блестяще подтвердилась другими авторами. Сегодня мы уже говорим о чрезвычайно важной роли симпатико-адреналовой системы в развитии общего адаптационного синдрома. Таким образом, две системы — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатико-адреналовая — занимают ключевые позиции в представлениях о стрессе. И с этим нельзя не согласиться. Но не недооцениваем ли мы роли других желез внутренней секреции, таких как поджелудочная, щитовидная, и других систем регуляции, таких как кининовая система, нейропептиды, простагландины, липопротеиды и т. д.?

Сегодня интенсивно изучаются механизмы цитолитического действия стресса, обуславливающего инволюцию тимико-лимфатической системы (второй компонент триады Селье). Обнаружены рецепторы к кортизолу на лимфоцитах, показано существование двух субпопуляций лимфоидных элементов: кортизолчувствительных и кортизолрезистентных. Однако роль тимолиза, лимфолиза и плазмолиза в иммунитете вообще, неспецифических механизмах стресса в частности, абсолютно неясна. Глюкокортикоиды ответственны также за развитие язв желудка и двенадцатиперстной кишки (третий компонент триады), но и по этому вопросу до сих пор ничего нельзя сказать конкретного.

Интенсивное развитие учения о стрессе привело к тому, что очень скоро оно вышло за рамки триады Селье. По своей феноменологии стресс оказался значительно сложнее. Появилось много работ, указывающих на важное значение в пусковых механизмах стресса центральной нервной системы, ее эмоциональной сферы, реализующей свое влияние на метаболизм через гипоталамические центры и соответствующие железы внутренней секреции. Это оказалось прекрасным дополнением к достигнутому в области стресса и не противоречило первоначальным положениям Г. Селье. Однако, уточняя и углубляя смысл самого понятия, он писал: "В противоположность широко распространенному ранее мнению стресс представляет собой явление, не идентичное эмоциональному возбуждению или нервному напряжению. Он возникает у экспериментальных животных даже после полной хирургической деафферентации гипоталамуса, которая устраняет все нейрогенные входы. Он может развиваться у человека, находящегося в состоянии глубокого наркоза, а также у низших животных. Он наблюдается даже у растений, которые не имеют нервной системы. Исходя из этого я предлагаю следующее определение: стрессом называется неспецифическая реакция организма на любое предъявляемое к нему требование" (Селье, 1977, с. 34).

Каково биологическое значение стресса? Стресс — это способ достижения (приобретения) резистентности организма при действии на него повреждающего фактора. Как мы уже говорили, он опирает-



ся на разные механизмы, в зависимости от сложности структурно-функциональной организации биосистемы. Одновременно стресс — это форма опережающего отражения действительности. С помощью определенной, эволюционно закрепившейся системы неспецифических реакций организм уходит от повреждающего эффекта раздражителя до того, как вызванные им изменения станут необратимыми. Иначе говоря, неспецифические реакции носят характер опережающих, а это обеспечивает надежность адаптивного поведения биосистемы в быстро меняющихся условиях существования.

Для человека, кроме биологического, важное значение приобретает и медицинское звучание стресса. Сегодня в массовом масштабе люди все чаще сталкиваются с различного рода стрессовыми, субэкстремальными и экстремальными факторами, механизмы и последствия действия которых на организм изучены еще очень слабо. Не вызывает сомнения одно: бурный научно-технический прогресс, урбанизация и акселерация жизни, повышение уровня эмоциональной напряженности привели к росту психосоматической патологии, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых атеросклеротический кардиосклероз, склероз коронарных сосудов, грудная жаба, инфаркт миокарда вышли на первое место. По данным ВОЗ в последние годы смертность мужчин в возрасте от 35 до 44 лет от ишемической болезни сердца возросла на 60%. Болезни сердца и сосудов поражают людей и молодого возраста — 25–30 лет. Здесь находит свое отражение повреждающее действие стресса. Однако стресс — это не только повреждение и болезни, но и важнейший инструмент тренировки и закалывания, т.е. стресс — это источник здоровья.

Г. Селье абсолютно прав, что полное освобождение от стресса может быть только после смерти. В повседневной жизни человека он выделяет два его типа: эустресс (от греческого "эу" — хороший) и дистресс (от латинского "дис" — плохой) (Селье, 1977).

Эустресс сочетается с желательным эффектом, дистресс — с нежелательным. Даже если стресс развивается на негативном эмоциональном фоне, он все равно способствует повышению сопротивляемости организма, тренирует его защитные механизмы. В этом кроется положительная роль стресса, его важное социальное значение.

Однако углубленное изучение молекулярных механизмов стресса, систематизация наших знаний еще только начинаются. Обобщений в этой области, кроме работ Г. Селье, в мировой литературе очень мало. Учитывая это и не претендуя на решение проблемы в целом, мы стремились синтезировать известные молекулярные механизмы стресса и одновременно попытались проследить иерархию взаимоотношений неспецифических реакций организма на разных уровнях организации биосистемы. Используя принцип системного подхода и развивая положение А.А. Ухтомского и П.К. Анохина, нами сформулировано представление о гомеостазе как функциональной системе организма, лежащей в основе адаптивного поведения, при действии на него чрезвычайных раздражителей.



Автор приносит глубокую благодарность Л.М. Полякову, В.П. Соколову, Н.Н. Маянской, Т.А. Третьяковой, Д.И. Кузьменко, Т.К. Климентьевой, Г.С. Русских, И.Е. Колосовой, принимавших активное участие в сборе и обработке фактического материала, положенного в основу монографии.

# В КНИГЕ ПРИНЯТ СЛЕДУЮЩИЙ СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АДФ	- аденозиндифосфорная кислота
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АМФ	- аденозинмонофосфорная кислота
апо-ЛП	- апопротеины
АТФ	- аденозинтрифосфорная кислота
АТФаза	- аденозинтрифосфатаза
БГК	- бензгидроксамовая кислота
Г-1-ф	- глюкозо-1-фосфат
Г-6-ф	- глюкозо-6-фосфат
ГК	- гексокиназа
Г-6-Фаза	- глюкозо-6-фосфатаза
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНКаза	- дезоксирибонуклеаза
ИМЯ	- индекс меченых ядер
Кф	- кислая фосфатаза
ЛП	- липопротеиды
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
МИ	- митотический индекс
НАД	- никотинамидадениндинуклеотид
НАД·Н	- никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ	- никотинамидадениндинуклеотид фосфат
НАДФ·Н	- никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленный
НСТ	- нитросиний тетразолий
11·ОКС	- 11-оксикортикостероиды
ОЛ	- общие липиды
РАЭЛ	- реакция адсорбции эритроцитов на лейкоцитах
РНК	- рибонуклеиновая кислота
мРНК	- матричная рибонуклеиновая кислота
РНКаза	- рибонуклеаза
Р <sub>н</sub>	- фосфор минеральный
РЭС	- ретикуло-эндотелиальная система
СЖК	- свободные жирные кислоты
СМФ	- система моонуклеарных фагоцитов
СТГ	- соматотропный гормон

ТАТ  
ТТ  
УРА  
ФАД  
ФАД·Н  
3-ФГК  
ФДФ (Ф)  
ФДЭ  
ФДФаза  
ФЛ  
ФП  
Ф-6-Ф  
ФЭП  
ФЭПКК  
ХМ  
ЦАМФ  
ШМФ  
НСЛ  
LPL



ТАТ	- тирозинаминотрансаминаза
ТГ	- триглицериды
УРА	- удельная радиоактивность
ФАД	- флавинадениндинуклеотид
ФАД·Н	- флавинадениндинуклеотид восстановленный
3-ФГК	- 3-фосфоглицериновая кислота
ФДФ (Ф-1, 6-диф)	- фруктозо-1,6-дифосфат
ФДЭ	- фосфодиэстераза
ФДФаза	- фруктозо-1,6-дифосфатаза
ФЛ	- фосфолипиды
ФП	- фосфатный потенциал
Ф-6-Ф	- фруктозо-6-фосфат
ФЭП	- фосфоэнолпируват
ФЭПКК	- фосфоэнолпируваткарбоксикиназа
ХМ	- хиломикроны
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	- циклический гуанозинмонофосфат
НСL	- гормончувствительная липаза
LPL	- липопротеиновая липаза



# СТРЕСС: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕЖЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

При действии возмущающих факторов животный организм стремится перейти в новое устойчивое состояние, изменяя характер сложившихся внутренних связей: нейроэндокринных, эндокринно-метаболических и др. Устойчивость нового состояния определяется системным характером изменений, обусловленных действием внешнего фактора. Это вытекает и из самого понятия "общий адаптационный синдром", предложенного Г. Селье. Он пишет: «Мы назвали этот синдром "общим", потому что он вызывается лишь теми агентами, которые приводят к общему состоянию стресса (поскольку они воздействуют на большие участки тела), и в свою очередь вызывает генерализованное, т.е. системное защитное явление. Мы назвали его "адаптационным" потому, что он способствует приобретению состояния привычки и поддерживает это состояние. Мы назвали его "синдромом", потому что его отдельные проявления координированы и даже отчасти взаимозависимы» (1960, с. 60).

В своем развитии общий адаптационный синдром проходит следующие стадии: первая – реакция тревоги (alarm reaction), вторая – резистентность (stage of resistance), третья – истощение (stage of exhaustion). На первой стадии мобилизуются защитные силы организма, начинается процесс перестройки системы регуляции. В этот момент сопротивляемость организма снижается и, если результат действия раздражителя выходит за пределы компенсации, может наступить смерть. Основные признаки первой стадии – инкреция в кровь стероидных гормонов корковым слоем надпочечников, снижение в нем гормонсодержащих гранул, усиление гемоконцентрации, гипохлоремия, преобладание катаболических процессов в тканях. Если сила действия чрезвычайного раздражителя не превышает компенсаторных возможностей организма, развивается вторая стадия – резистентности или адаптации. В этот период сопротивляемость организма повреждающему действию внешнего раздражителя повышается. Признаки, характерные для первой стадии, исчезают. В коре надпочечников вновь наблюдаются секреторные гранулы, гемодилуция, гиперхлоремия, преобладают анаболические процессы в тканях с тенденцией к восстановлению массы тела. После длительного действия чрезвычайного раздражителя могут исчерпаться компенсаторные возможности и организм переходит в третью стадию – истощение. Вновь появляются



признаки реакции тревоги, носящие уже необратимый характер. Таким образом, интегральная цель развития общего адаптационного синдрома — повышение резистентности организма адекватно качественной и количественной характеристике раздражителя.

## Глава 1

### НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА

Г. Селье утверждает, что стресс не эквивалентен, не идентичен "эмоциональному возбуждению или нервному напряжению". Он может развиваться и у наркотизированного животного или человека, и после удаления надпочечников. Однако это ни в коей мере не умаляет ведущей роли нейроэндокринных механизмов в формировании резистентности организма при действии на него чрезвычайных раздражителей. В этом легко убедиться, совершив небольшой экскурс в эволюционную физиологию.

Возникновение в эволюции нервной регуляции значительно повысило скорость и точность адаптивного ответа организма при действии на него повреждающего агента. С появлением нервной системы сформировался новый класс неспецифических реакций организма. Это прежде всего безусловные, а в дальнейшем и условные рефлексы. А.А. Заварзин (1941) считал, что на определенном этапе филогенеза разделение первоначально единой нервной системы на вегетативную и соматическую совпало с наступлением дифференцированного развития трофического и внутренностного аппарата и органов движения.

Нервная система эволюционно связана с эндокринной. Функция нервной системы, межнейронная передача нервного импульса или передача его на работающий орган невозможны без нервных медиаторов (нейрогормонов). Некоторые медиаторы нервной системы, такие как эфиры холина, широко распространены в природе. Они обнаружены у бактерий, грибов, некоторых растений (Бак, 1977). Катехоламины найдены у простейших, в некоторых клетках тентакулярного аппарата актинии. У беспозвоночных имеется уже два типа нервной передачи: адренергический и холинэргический. Показана у них и роль 5-окситриптамина в синаптической передаче.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы эволюционно образовался позднее, чем парасимпатический. У низших позвоночных аналогом симпатических нейронов служит хромоаффинная ткань, расположенная по ходу кровеносных сосудов. Адренергические вещества, выделяемые хромоаффинными клетками, поступают в кровь и осуществляют регуляцию гуморальным путем. У выс-



ших позвоночных идет централизация функции в мозговом слое надпочечников, однако сохраняется и хромаффинная ткань. Таким образом, "симпатико-адреналовая система" включает в себе, по существу, два типа клеток: нейроны симпатической нервной системы, в нервных окончаниях которых выделяется норадреналин, и клетки хромаффинной ткани, выделяющие адреналин. Хромаффинные клетки в онтогенезе происходят из симпатических элементов.

Стероидные гормоны обнаружены у беспозвоночных. Однако разделение их на глюко- и минералокортикоиды в филогенезе возникло не сразу. Вероятно, у низших позвоночных (рыб, амфибий) такого деления еще не было. Стероидные гормоны (кортизол и кортикостерон) образуются интерренальными клетками. Синтез альдостерона стал возможен значительно позднее и связан с выходом позвоночных на сушу. У высших позвоночных интерренальные клетки образуют корковый слой, который пространственно объединен с мозговым. В этом, вероятно, кроется важный физиологический смысл, так как было показано, что мозговое вещество снабжается кровью, прошедшей через корковый слой, и что у высших позвоночных кортикостероиды способствуют метилированию норадреналина с превращением его в адреналин (Утевский, Расин, 1972). Функциональная активность коры надпочечников находится под контролем адренокортикотропного гормона гипофиза. Гипофиз через тропные гормоны контролирует многие эндокринные функции в организме, и, в свою очередь, сам контролируется гипоталамусом через систему рилизинг-факторов.

Из гормонов поджелудочной железы четко установлена физиологическая функция только двух: инсулина и глюкагона. Первый гормон вырабатывается в  $\beta$ -клетках островкового аппарата. Считают, что гомологи  $\beta$ -клеток имеются уже у беспозвоночных (Falkmer e. a., 1972, 1973), хотя не все разделяют эту точку зрения. С помощью иммунологических тестов инсулин определяется у многих представителей беспозвоночных, а вот у кишечнорастворимых его нет (Falkmer e. a., 1973; De Martiner e. a., 1973). У круглоротых и низших позвоночных инсулярный аппарат не сконцентрирован в одном месте, а разбросан в виде групп клеток в печени, в подслизистой оболочке передней и средней кишок. У костистых рыб  $\beta$ -клетки концентрируются в один компактный орган (брокмановское тельце), куда включаются одновременно и элементы экзокринной части. Окончательное формирование поджелудочной железы завершается, вероятно, у земноводных и пресмыкающихся. У беспозвоночных обнаружены также и  $\alpha$ -клетки, синтезирующие глюкагон, однако у хрящевых рыб, несмотря на присутствие самих клеток, гормон выделить не удалось (Falkmer, 1966). Он впервые появляется у костистых рыб, но по иммунологическим свойствам существенно отличается от аналогичного гормона млекопитающих. Вероятно, это свидетельствует о большой видовой специфичности глюкагонов (Falkmer, 1966).

К группе родственных гормонов относятся секретин, гастрин,



панкреозимин-холецистокинин. Считается, что общий предшественник всех этих гормонов — проинсулиноподобный белок (Track, 1973). Экзокринные и эндокринные клетки поджелудочной железы образуются из зачатка желудочно-кишечного тракта и могут даже иметь одного и того же клеточного предшественника, содержать одновременно как эндокринные, так и экзокринные белковые соединения (Pictet, Rutter, 1972). Инсулин и глюкагон, наряду с глюкокортикоидами и катехоламинами, занимают ключевые позиции в регуляции углеводно-жирового и белкового обменов, контролируют большое количество неспецифических реакций в организме, испытывающем на себе влияние повреждающих факторов внешней среды. Несомненный интерес в этом смысле представляют гормоны щитовидной железы, половых желез и других эндокринных органов. С каждым из них связаны какие-то изменения в организме, находящемся в состоянии стресса.

Формирование нервной системы в филогенезе взаимосвязано, оно представляет собой хороший пример функциональной дифференцировки и специализации тканей. Высказывается мысль, что нервная система играла роль первичного эндокринного органа для всех животных (Gerseh, 1964; Киршенблат, 1971). Таким образом, мы вправе говорить о нейроэндокринной системе. Это представление впервые сформулировано У. Кенноном в 20-х годах нашего столетия и актуально до сих пор.

Нейроэндокринные механизмы, наряду с аллостерическими, составляют фундамент регуляции всех функций организма, и прежде всего обмена веществ. Они пронизывают все уровни структурно-функциональной организации биосистемы. Наркотизация животного, хирургическая деафферентация гипоталамуса, удаление надпочечников не исключают всех звеньев в очень сложной и, несмотря на это, весьма надежной, многоуровневой иерархической системе нейроэндокринной регуляции, какая имеет место у человека и животных. И упрощая систему, вслед за Г. Селье мы утверждаем, что стресс возможен также у растений, если за основу его брать неспецифический ответ организма на любое предъявляемое ему требование. Однако вправе ли мы это делать, когда природа этого феномена у растений ничего общего не имеет с аналогичным явлением у животных и, тем более, у человека? Чтобы понять механизмы стресса у высших млекопитающих, мы должны проследить последовательно все звенья регуляторной цепи от коры головного мозга до клетки и, наоборот, от клетки до мозга.

Наиболее адекватная для человека форма стресса — психоэмоциональное напряжение. Его нейроэндокринные механизмы изучались нами в условиях урбанизированного азиатского Севера (г. Норильск), где одновременно действуют как экологические, так и социальные факторы. С учетом важной роли социальной компоненты в механизме адаптации человека к комплексу климатогеографических, производственных и бытовых факторов, большое значение придается оценке высшей нервной деятельности, состояние которой че-



рез подкорковые структуры отражается на функции различных органов и систем, в том числе и на метаболизме. При этом очень важно изучить психический статус человека, его эмоциональную сферу.

При выборочном обследовании мужской популяции г. Норильска в возрасте 30–59 лет показано, что 29% из них характеризуются высоким уровнем тревожности (Короленко и др., 1978). В то же время при обследовании аналогичной группы в г. Новосибирске (средняя полоса Сибири) определено лишь 14% лиц с выраженной тревожностью. В последнее десятилетие значительно возрос интерес исследователей к изучению тревожности, психоэмоциональной напряженности (Spielberger, 1972). Состояние тревоги – первая эмоциональная реакция на самые различные стрессоры окружающей среды. Однако знака равенства между тревожностью и стрессом поставить нельзя. Стресс может развиваться и без тревожности. Вместе с тем личностная тревожность не является признаком стресса. Социальные и мотивационные личностные установки, производственные и бытовые фрустрирующие ситуации, профессиональные перегрузки эмоциогенного характера (дефицит времени, гиперстимуляция и т.д.), отсутствие эмоциональных "отдушин" (рационального отдыха, смены ролевых позиций, увлечений) практически у всех людей независимо от типа нервной системы приводят к развитию реактивной тревожности. В данном случае тревожность – признак хронического эмоционального напряжения, стресса.

Изменения в эмоциональной сфере человека – важное звено в сложной многокомпонентной и многоуровневой системе мобилизации резервных возможностей организма, находящегося в состоянии напряжения. Возникают вопросы, всегда ли целесообразно изменение в этом звене и какова психологическая, конституциональная характеристика лиц, у которых в одинаковых условиях существования уровни тревожности значительно различаются? Как проявляют себя типологические особенности личности на уровне эндокринного и метаболического звена? Многими исследователями показано, что лица с высоким уровнем тревожности более чувствительны к эмоциональному стрессу, они с трудом выходят из состояния фрустрации, испытывая при этом значительные вегетативные сдвиги (Davidson e. a., 1965).

Используя психологическую методику Тейлор, у обследуемых выявляли уровень тревожности, который оценивали в условных единицах. Лица с 20 и более условными единицами относились, согласно методике, к высокотревожным, лица с восьмью и ниже условными единицами – к низкотревожным. Сопоставление результатов целого ряда соответствующих тестов позволило сделать вывод, что с помощью шкалы Тейлор можно фиксировать не только личностную, но и реактивную тревожность, хотя и в меньшей степени. Структура личности оценивалась с помощью психологической методики MMPI, индивидуально-типологические особенности личности – по тесту Айзенка, реакция на фрустрацию и способ ее преодоления –



по методике Розенцвейга, отношение к себе — по методике "само-оценки".

Усредненный профиль, полученный с помощью методики ММРІ для лиц с высоким и низким уровнем тревожности, достоверно различался по двум оценочным и шести основным шкалам. Оказалось, что профиль основных шкал в сравниваемых группах имеет близкую конфигурацию, однако у высокотреховных он расположен гораздо выше. Значения четырех шкал в этой группе лиц превышали 70 Т-бал-

лов — верхнюю границу нормы (рис. 1). При интерпретации профиля высокотреховных лиц обращает на себя внимание высокое значение шкалы F — 70 Т-баллов. При таком значении результат профиля обычно представляется сомнительным, однако может быть учтен при сопоставлении с другими шкалами и данными клинической беседы. Высокий результат по данной шкале может быть связан с допущенными при тестировании техническими ошибками, с установочным поведением испытуемого, уклоняющегося от обследования и дающего заведомо неверные ответы, или отражать определенное психическое состояние.

Принимая во внимание, что в группе лиц с низкой тревожностью, выделенной из того же контингента, что и высокотреховные, среднее значение шкалы F находится в пределах нормы, считать ответы в группе высокотреховных лиц как ошибочные или установочные — неправомерно. Согласно мнению Ф.Б. Березина и соавторов (1976), такое высокое значение F может быть получено именно у тревожных личностей в тех случаях, когда потребность в помощи побуждает их давать учитываемые ответы на большую часть утверждений. При этом одновременно с высоким значением шкалы F существенно повышается весь профиль, его конфигурация резко не искажается. В нашем исследовании мы имели аналогичную картину профиля.

В усредненном профиле группы лиц с высокой тревожностью ведущие шкалы 8, 7, 4, 2. Значения по шкалам 8, 7 и 2 достоверно отличаются от таковых в группе с низким уровнем тревожности. Изолированные пики в профиле на шкалах 7 и 8, сочетание их с подъемом на шкалах 2 и 4 характерно для тревожных лиц, ориентированных преимущественно на внутренний мир собственных переживаний. За счет наличия внутреннего беспокойства они теряют способность к интуитивному восприятию окружающих, что приводит к неадекватному эмоциональному реагированию на фрустрирующие ситуации. Нерациональная оценка социальной обстановки часто служит у этих лиц источником эмоциональной напряженности, длитель-

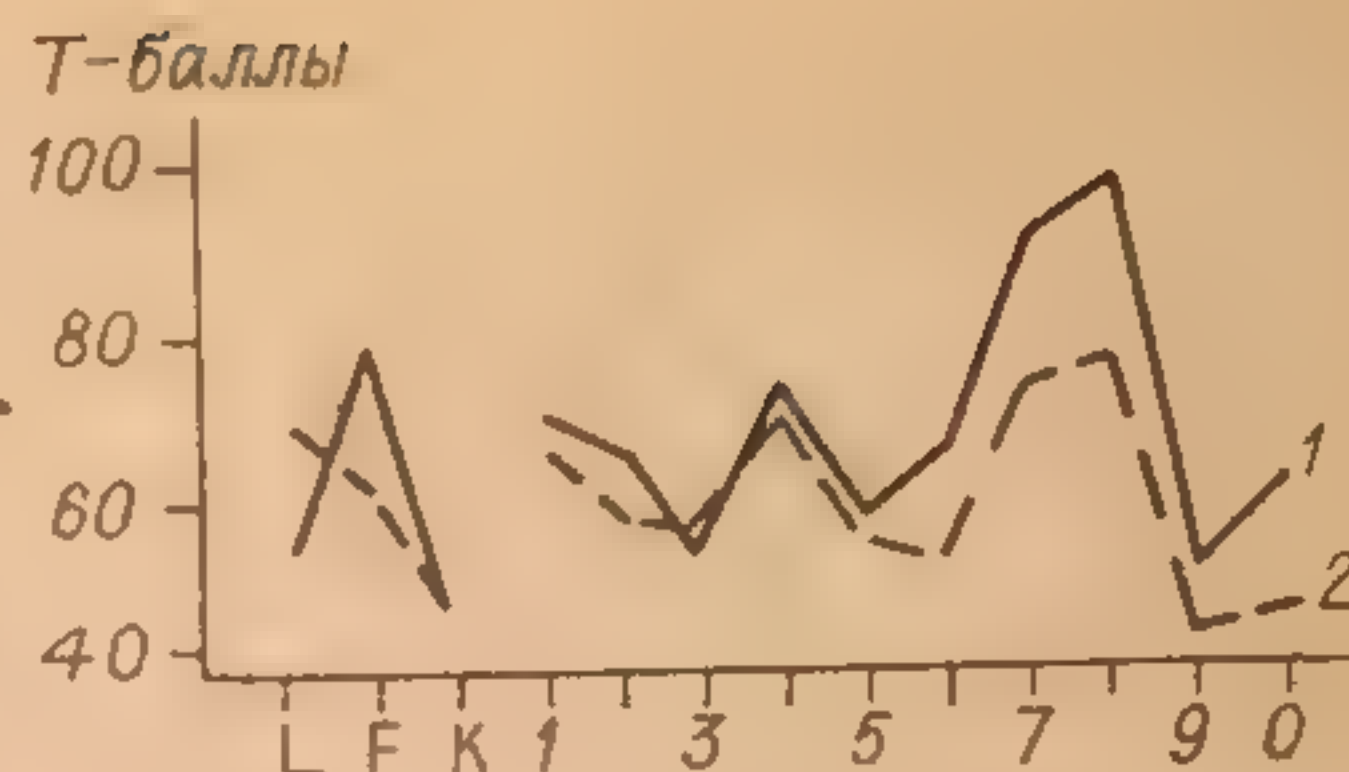


Рис. 1. Усредненный профиль лиц для групп с высоким (1) и низким (2) уровнем тревожности. Методика ММРІ.



ных и выраженных негативных эмоций. Такие лица характеризуются затрудненностью в социальных контактах, что подтверждается достоверным повышением по нулевой шкале, в сравнении с низкотревожными. Попытка контактов порождает и усиливает состояние внутренней напряженности.

Наличие у обследуемых в данной группе в усредненном профиле подъема на второй шкале характерно для так называемой "свободноплавающей тревоги". Последняя представляет собой центральный, но не единственный элемент в группе расстройств, которые можно назвать элементами тревожного ряда и возникновение которых обуславливает повышение профиля на второй шкале. Клинически такая тревога является в виде неосознанного, беспредметного чувства внутреннего напряжения, беспокойства, тревожными ожиданиями и диффузными опасениями. Данная конфигурация усредненного профиля (пики на шкалах F 2,4,7,8) в группе с высоким уровнем тревожности довольно типична для шизоидных личностей с элементами невротической тревоги, обеспокоенных своей социальной изоляцией и испытывающих трудности в психической адаптации.

По усредненным результатам методики Айзенка, в сравниваемых группах не удалось установить различия по индивидуально-типологическим особенностям личности. Показатель экстраверсии у высоко- и низкотревожных лиц равен 11 единицам, что свидетельствует об "усредненной" амбивертированной личности (табл. 1).

Уровень невротизма у высокотревожных в 2 раза выше, чем у низкотревожных. Известно, что чем ниже индекс невротизма, тем личность эмоционально более устойчива, уравновешена, менее тревожна. Проведенные ранее исследования показали высокую корреляционную связь между уровнем тревожности и невротизма (Соколов, Ковалевская, 1975). На основании факторного анализа Н.Д. Левитов (1969) сделал вывод, что проявлением эмоциональной неустойчивости может быть такой фактор, как тревога, состояние внутреннего напряжения.

Представляют определенный интерес результаты, полученные по шкале L в методиках MMPI и Айзенка. Высокотревожные имеют достоверно сниженные значения этих показателей в сравнении с низкотревожными, что свидетельствует о неуверенности первых в оценке собственной личности, своих возможностей, о снижении уровня притязания и мотивационного компонента в структуре личности. Эти выводы подтверждаются результатами самооценки лиц с высоким и низким показателями тревожности. Уровень самооценки, определяемый по методике полярных профилей, достоверно снижен у высокотревожных.

Методика Розенцвейга позволяет прогнозировать поведение человека во фрустрирующей ситуации; определять напряженность личности в условиях разрешения фрустрации, тип реагирования, уровень социальной адаптированности. Усредненные результаты этой методики не обнаружили в сравниваемых группах различий в направленности и типе реагирования у высоко- и низкотревожных. В обе-

Методика Айзенка	Методика Айзенка		Методика Айзенка		Методика Айзенка
	Н	В	Н	В	
Уровень тревожности	5,2 ± 0,59	8,0 ± 0,22	48,0 ± 2,35	18,0 ± 1,11	18,0 ± 1,11



Таблица 1

Психологическая характеристика лиц с низким и высоким уровнем тревожности в условиях Заполярья  
(Панин, Соколов, 1981)

Уровень тревожности	Шкала Тейлора	Методика Айзенка					
		Э	Н	Л	Е	Ј	М
Низкий	$6,8 \pm 0,21$	$11,1 \pm 0,62$	$5,2 \pm 0,59$	$6,2 \pm 0,22$	$48,0 \pm 2,35$	$18,6 \pm 1,57$	$33,7 \pm 1,61$
Высокий	$24,7 \pm 0,50^*$	$11,0 \pm 0,39$	$13,6 \pm 0,47^*$	$3,9 \pm 0,22^*$	$52,4 \pm 1,87$	$17,0 \pm 0,92$	$30,6 \pm 1,30$

Окончание табл. 1

Уровень тревожности	Методика Розенцвейга				Методика самооценки
	OD	ED	NP	GCR	
Низкий	$44,9 \pm 1,79$	$29,1 \pm 1,64$	$25,7 \pm 2,19$	$54,8 \pm 1,69$	$0,548 \pm 0,039$
Высокий	$46,6 \pm 1,20$	$32,79 \pm 1,12^*$	$20,4 \pm 1,10^*$	$36,0 \pm 1,63^*$	$0,448 \pm 0,028^*$

Примечание. Э – экстраверсия; Н – нейротизм; Л – искренность ответов; направленность реакции: Е – экстрапунитивная, Ј – интрапунитивная, М – импунитивная; тип реакции: OD – препятственно-доминантный, ED – эго-защитный, NP – конструктивный; GCR – коэффициент адаптированности.



их группах имелась аналогичная направленность реакций:  $E > M > I$ , т.е. преобладали экстрапунитивные или внешнеобвиняющие реакции. Исследование ответов по типу реагирования на фрустрацию в обеих группах говорит о преобладании препятственно-доминантного типа ( $OD > ED > NP$ ). Сравнивая абсолютные значения усредненных показателей, можно отметить достоверное увеличение у высокотревожных эгозащитного типа реагирования. У этих лиц реакция направлена вовне, при данном типе ответа "Я" субъекта играет наибольшую роль.

Заслуживает внимания факт достоверного повышения в группе низкотревожных процента ответов, характеризующих необходимо упорствующий тип реакции на фрустрацию. Субъекты с таким типом реагирования стараются рационально преодолеть фрустрирующую ситуацию, принимают на себя обязанности по ее адекватному разрешению. Усредненные значения ведущих показателей по направленности и типу реагирования в условиях азиатского Севера в обеих группах достоверно выше нормативных значений, приводимых Н.В. Тарабриной (1971). По ее данным норма экстрапунитивных реакций составляет 39%, препятственно-доминантного типа реагирования — 20%. Эти показатели в условиях урбанизированного Севера в группе высокотревожных соответственно равны 52,4 и 46,6%, в группе низкотревожных — 48,0 и 44,9%.

В целом, у лиц с высоким и низким уровнем тревожности в Заполярье преобладает экстрапунитивный тип реагирования на фрустрацию. Он носит преимущественно препятственно-доминантный характер. Это согласуется с результатами других авторов, полученными в аналогичных условиях (Богомолов и др., 1974). Исследуя динамику психофизиологической адаптации человека на Севере, авторы выявили тенденцию к возрастанию экстрапунитивного типа реагирования у людей с увеличением полярного стажа.

Таким образом, по результатам медико-психологических исследований лица с высоким уровнем тревожности характеризуются уменьшенной фрустрационной толерантностью, повышенной чувствительностью к эмоциональному стрессу, сниженным уровнем самооценки, что ведет к неадекватным эмоциональным реакциям на субэкстремальные и экстремальные раздражители как экологической, так и социальной среды. По индивидуально-типологическим особенностям личности (методика Айзенка) высоко- и низкотревожные лица практически не различаются. Из этого следует, что состояние психоэмоционального напряжения, в структуре которого тревожность служит стержневым симптомом, развивается на Севере в условиях урбанизации как реакция на социальные и экологические экстремальные факторы. В данном случае тревожность выступает как клиническое проявление хронического эмоционального напряжения, стресса. Она развивается у людей с любым типом нервной системы: слабым и сильным, но у последних сила и продолжительность действия фрустрирующих факторов более выражены.

Любая личностная мотивация, не получившая адекватного раз-



Таблица 2

Физиологическая характеристика тревожности (Панин, Соколов, 1981).

Уровень тревожности	АДс	АДд	ЧСС, уд./мин	Индекс Кердо
	мм рт. ст.			
Высокий (105)	138,5±1,9*	89,9±1,3*	68,1±1,4	2,5±0,1*
Низкий (51)	124,0±2,1	78,8±1,4	65,1±1,1	-55,0±0,2

Примечание. Здесь и далее в скобках указано число обследованных.

решения, приводит к эмоциональному напряжению, если она не развивается по механизму условного затухающего рефлекса, причем неблагоприятные природно-климатические условия оказывают потенцирующее действие. Однако в целом на Крайнем Севере отрицательного влияния экологических факторов оказывается недостаточно для формирования тревожности. Последняя в условиях сенсорной депривации не развивается. Это хорошо видно при обследовании аборигенного населения азиатского Севера и пришлого населения, проживающего в неурбанизированных населенных центрах.

Состояние тревожности тесно связано с развитием целого ряда вегетативных симптомов. У высокотревожных выше уровень артериального давления как систолического, так и диастолического, отмечается четко выраженная тенденция к увеличению пульса, индекс Кердо свидетельствует о преобладании тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической (табл. 2). Несомненно, в основе этих изменений лежат не только факторы социально-экологического дискомфорта. Определенный вклад вносят и конституциональные различия по типу высшей нервной деятельности или вегетативной нервной системы. Эти различия определяют признаки, связанные с естественным отбором лиц, направляемых для работы в высокие широты. По нашим данным, среди полярников Антарктиды преобладали ваготоники, более устойчивые к действию фрустрирующих ситуаций.

Биохимические исследования, проведенные на лицах с высоким и низким уровнем тревожности, также выявили существенные различия (табл. 3). У высокотревожных достоверно выше содержание в сыворотке крови общих липидов, общего холестерина, свободных жирных кислот (СЖК). Содержание суммарной фракции липопротеидов низкой и очень низкой плотности имело тенденцию к увеличению. Достоверно выше был уровень 11-оксикортикостероидов в крови. Увеличение содержания СЖК в сыворотке крови рассматривают как признак повышенной продукции катехоламинов. Последнее, наряду с более высоким индексом Кердо, указывает на активацию симпатико-адреналовой системы при хроническом эмоциональном напряжении. Одновременно возрастание количества глюкокортикои-



Таблица 3

Состояние липидов крови у лиц с низким и высоким уровнем тревожности

Уровень тревожности	Общие липиды, г/л	Общий холестерин, ммоль	СЖК, мкмоль	ЛПНП и ЛПОНП, г/л	11-ОКС, мкг/л
Низкий (51)	5,9±0,20	6,0±0,27	302,4±20,3	6,4±0,23	235,1±18,0
Высокий (105)	6,3±0,18*	7,1±0,23*	386,8±15,6*	6,9±0,31	271,2±10,0*

дов в крови свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выявленные изменения нейроэндокринной регуляции лежат в основе перестройки метаболизма у человека в состоянии эмоционального напряжения. Они характеризуются, прежде всего, усилением жиромобилизующего эффекта и повышением в крови транспортных форм жира. Существующий в литературе материал показывает, что нервная система существенно влияет на состояние метаболизма вообще, липидного обмена в частности. Это убедительно доказано при выраженном, хотя и непродолжительном эмоциональном напряжении, например, у лиц операторского труда, у артистов во время ответственных выступлений (Чалисов, Вольфсон, 1973), у студентов во время экзаменов (Лейтес, Чжоу-Су, 1963) и т.д.

Интересно отметить еще одну важную деталь изменения метаболизма. Это нарушение трансформации ЛПОНП в ЛПВП в крови под влиянием липопротеиновой липазы, локализованной на поверхности эндотелия капилляров. На Крайнем Севере в промышленных центрах с очень высоким уровнем урбанизации и напряженным ритмом жизни (г. Норильск) у пришлого населения определено относительно высокое содержание в крови ЛПНП и ЛПОНП. У жителей неурбанизированных населенных центров, проживающих в условиях гипостимуляции (пос. Диксон), относительное содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности существенно ниже. В адекватных условиях у людей умственного труда, эмоционально более напряженных и менее подвижных, липопротеидный спектр в большей степени сдвинут в область атерогенных фракций (ЛПНП и ЛПОНП), чем у людей физического труда. Такая "деформация" липопротеидного спектра свидетельствует о торможении трансформации ЛПОНП в ЛПВП в капиллярном русле. Причины торможения активности липопротеиновой липазы в условиях эмоционального напряжения нами не выяснены.



Таблица 3

Состояние липидов крови у лиц с низким и высоким уровнем тревожности

Уровень тревожности	Общие липиды, г/л	Общий холестерин, ммоль	СЖК, мкмоль	ЛПНП и ЛПОНП, г/л	ЛЛ-ОКС, мкг/л
Низкий (51)	5,9±0,20	6,0±0,27	302,4±20,3	6,4±0,23	235,1±18,0
Высокий (105)	6,3±0,18*	7,1±0,23*	386,8±15,6*	6,9±0,31	271,2±10,0*

дов в крови свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выявленные изменения нейроэндокринной регуляции лежат в основе перестройки метаболизма у человека в состоянии эмоционального напряжения. Они характеризуются, прежде всего, усилением жировой липидной регуляции и повышением в крови транспортных форм жира. Существующий в литературе материал показывает, что нервная система существенно влияет на состояние метаболизма вообще, липидного обмена в частности. Это убедительно показано при выраженном, хотя и непродолжительном эмоциональном напряжении, например, у лиц операторского труда, у артистов во время ответственных выступлений (Чалисов, Волфсон, 1973), у студентов во время экзаменов (Лейтес, Чжоу-Су, 1963) и т.д.

Интересно отметить еще одну важную деталь изменения метаболизма. Это нарушение трансформации ЛПОНП в ЛПВП в крови под влиянием липопротеиновой липазы, локализованной на поверхности эндотелия капилляров. На Крайнем Севере в промышленных центрах с очень высоким уровнем урбанизации и напряженным ритмом жизни (г. Норильск) у городского населения определено относительно высокое содержание в крови ЛПНП и ЛПОНП. У жителей неурбанизированных населенных пунктов, проживающих в условиях гипостимуляции (пос. Диксон), относительно высокое содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности существенно ниже. В адекватных условиях у людей умственного труда, эмоционально более напряженных и менее подвижных, липопротеидный спектр в большей степени сдвинут в область атерогенных фракций (ЛПНП и ЛПОНП), чем у людей физического труда. Такая "деформация" липопротеидного спектра свидетельствует о торможении трансформации ЛПОНП в ЛПВП в капиллярном русле. Причины торможения активности липопротеиновой липазы в условиях эмоционального напряжения нами не выяснены.



Таким образом, отмеченные выше изменения лежат в основе открытого нами нового феномена, получившего название синдрома психоэмоционального напряжения (Короленко, 1978; Панин, Соколов, 1981). Он включает пять основных групповых признаков:

- 1) клинические – личностная и реактивная тревожность, снижение эмоциональной стабильности;
- 2) психологические – снижение степени самооценки, уровня социальной адаптированности и фрустрационной толерантности;
- 3) физиологические – преобладание тонуса симпатической нервной системы над парасимпатической, изменение гемодинамики;
- 4) эндокринные – повышение активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- 5) метаболические – повышение в крови транспортных форм жира, сдвиг липопротеидного спектра в сторону атерогенных фракций: ЛПНП и ЛПОНП.

Синдром психоэмоционального напряжения – это пограничное состояние. Он развивается на грани нормы и патологии. Тревожность в нем занимает ключевые позиции и является показателем эмоционального напряжения. В острой стрессовой ситуации тревожность возникает как способ мобилизации защитных механизмов организма, т.е. как адаптивный процесс. Здесь понятие синдрома психоэмоционального напряжения сближается с представлениями Г. Селье об "общем адаптационном синдроме", точнее с его первой фазой – состоянием тревоги. Разница заключается в том, что Г. Селье отрицает ведущую роль центральной нервной системы в инициации "реакции – стресс". Мы же, напротив, подчеркиваем ее значение в развитии психоэмоционального напряжения у человека. При длительном воздействии на организм стрессовых факторов тревожность трактуется нами уже как донозологический синдром, приводящий к развитию психической или психосоматической патологии: неврозам, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии (Панин, Соколов, 1981).

Х. Айзенк (Eysenck, 1975) считает, что тревожность, страх, невротические симптомы образуются по механизму условного рефлекса. При повышенной эмоциональности субъекта возможно появление устойчивых условных рефлексов между сигналом опасности и отдельными реакциями, лежащими в основе психофизиологических механизмов стресса, которые выступают в роли безусловного раздражителя. Дж. Доллард и Н. Миллер (Dollard, Miller; 1950) полагают, что тревожность может быть результатом мотивационного конфликта, когда субъект должен сделать выбор между двумя альтернативами, содержащими нежелательные для личности моменты.

Тревожность присуща не только человеку, но и животным. Классический способ получения неврозов в эксперименте по И.П. Павлову, где тревожность служит ведущим симптомом, – это необходимость выбора из двух альтернатив на один и тот же услов-



ный раздражитель. Одна из них сопровождается положительными, другая — отрицательными эмоциями. Происходит "сшибка" тормозных и возбуждающих процессов. Лимитирующее звено здесь — не кора головного мозга, а эмоциональная сфера животного. Именно здесь фокусируется вся неопределенность сложившейся ситуации, рождается призыв "к оружию". Отсюда по нервным путям сигнал поступает в соответствующие центры гипоталамуса и продолговатого мозга. Включаются симпатико-адреналовая и гипоталамо-надпочечниковая системы. Далее по хорошо известным механизмам развивается "реакция-стресс". Ее конечное звено — передача сигнала на внутренние органы, перестройка метаболизма, связанная с мобилизацией энергетических ресурсов, и усиление энергетического обмена. Где находится инициирующее начало эмоционального стресса?

Обработка поступающей извне информации и принятие решения осуществляются в лобных отделах больших полушарий головного мозга. Вместе с гиппокампом они принимают участие в реализации ответа на маловероятные события. Лобная кора имеет нервные связи со многими лимбическими структурами: гиппокампом, миндалинами, гипоталамусом, т.е. теми участками мозга, которые имеют большое значение для функции мотивации. У. Наута (Nauta, 1964) считает, что передняя лобная область — это неокортикальное продолжение лимбической системы. Ее дорсальная часть более тесно связана с гиппокампом, вентральная — с миндалиной. Удаление передних отделов новой коры — самого молодого образования головного мозга высших млекопитающих — устраняет эмоциональные и вегетососудистые реакции у экспериментальных животных, решающих сложные для них задачи, связанные с проблемой выбора, но при этом допускается и большое число ошибок. Разрушение гиппокампа в опытах с так называемым "условнорефлекторным переключением" лишает животных возможности прогнозировать маловероятные события: выключается эмоциональная сфера, нет нерешительности, сомнений, неврозов, но зато оказывается необходимой большая "статистика" для выработки нового условного рефлекса. Многие авторы считают, что развитие тревожности связано именно с функционированием септо-гиппокампальной системы (Gray, 1978). В фрустрирующей ситуации гиппокамп тормозит неадекватные формы поведения. Разрушение миндалины в опытах с условнорефлекторным переключением не препятствует выработке пищевого и оборонительного рефлексов, однако получить эффект переключения при изменении безусловного раздражителя практически не удается (П.В. Симонов). Не проявляет себя так называемая "прерывающая функция эмоций". Все структурные элементы работают как единый очень тонкий и очень гибкий механизм управления вегетативными функциями организма.

У человека, по данным А.Р. Лурии и соавторов (Luria e.a., 1964), с функцией лобных долей связаны регуляция сложных видов активации, программирование и контроль созидательной деятельности, протекающей при регулирующем участии речи (вторая сигналь-



ная система). При поражении лобных долей нарушается способность фиксации внимания на речевой инструкции, нарушается формирование и осуществление сложных программ деятельности с заменой их простыми импульсивными или персевераторными реакциями.

Доминирующая мотивация в зависимости от обстановочной афферентации приобретает в лимбической системе мозга определенную эмоциональную окраску. В зависимости от того, какие структуры лимбической системы (гиппокамп, амигдала и т.д.) одновременно включались в ответ, характер эмоций будет разный — тревожность, страх, гнев, радость и др., различной будет и вегето-соматическая реакция организма. Соматический компонент ее включает бегство, нападение, защиту, а у человека и более сложные поведенческие акты. Вегетативный компонент, реализующийся через гипоталамус, соответствующие центры продолговатого мозга, включает активацию симпатико-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой и других висцеральных систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и т.д. Через эндокринное звено перестраивается также метаболизм. Все элементы эмоционального стресса на примере развития синдрома психоэмоционального напряжения подробно проанализированы нами ранее (Панин, Соколов, 1981).

Стрессовые механизмы в организме животных и человека могут реализоваться исключительно на уровне вегетативной регуляции функции внутренних органов и систем, что связано с существованием в организме интерорецепции. Проиллюстрируем это на примере регуляции вегетососудистых реакций организма. Хеморецепторы — небольшое скопление высокоспециализированных нервных клеток, расположенных в развилке сонной артерии билатерально. По данным С.В. Аничкова и сотрудников, они очень чувствительны к дефициту кислорода и действию тех химических факторов, которые нарушают энергетический обмен в клетках, точнее соотношение скоростей синтеза и распада АТФ. Когда скорость распада АТФ превалирует над скоростью синтеза, количество нервных импульсов, идущих от каротидных клубочков в мозг по синусному нерву, увеличивается. Сигнал достигает продолговатого мозга и гипоталамуса. Здесь он переключается на эфферентные пути, приводящие к активации симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Последствия этого ясны. Увеличивается продукция адреналина мозговым слоем и глюкокортикоидов корковым слоем надпочечников. Повышается активность не только адено-, но и нейрогипофиза. В кровь поступает антидиуретический гормон. В результате усиливается распад гликогена и одновременно гликонеогенез в печени, происходит выброс эритроцитов из селезенки в кровь, снижается диурез, повышаются тонус сосудов и артериальное давление. В этот период с дуги аорты усиливается депрессорное влияние барорецепторов на сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Нарушенный гомеостаз восстанавливается, но уже на другом уровне функционирования регуляторной системы (рис. 2). Это пример того, когда стрессовые механизмы "замыкаются" на уровне вегета-



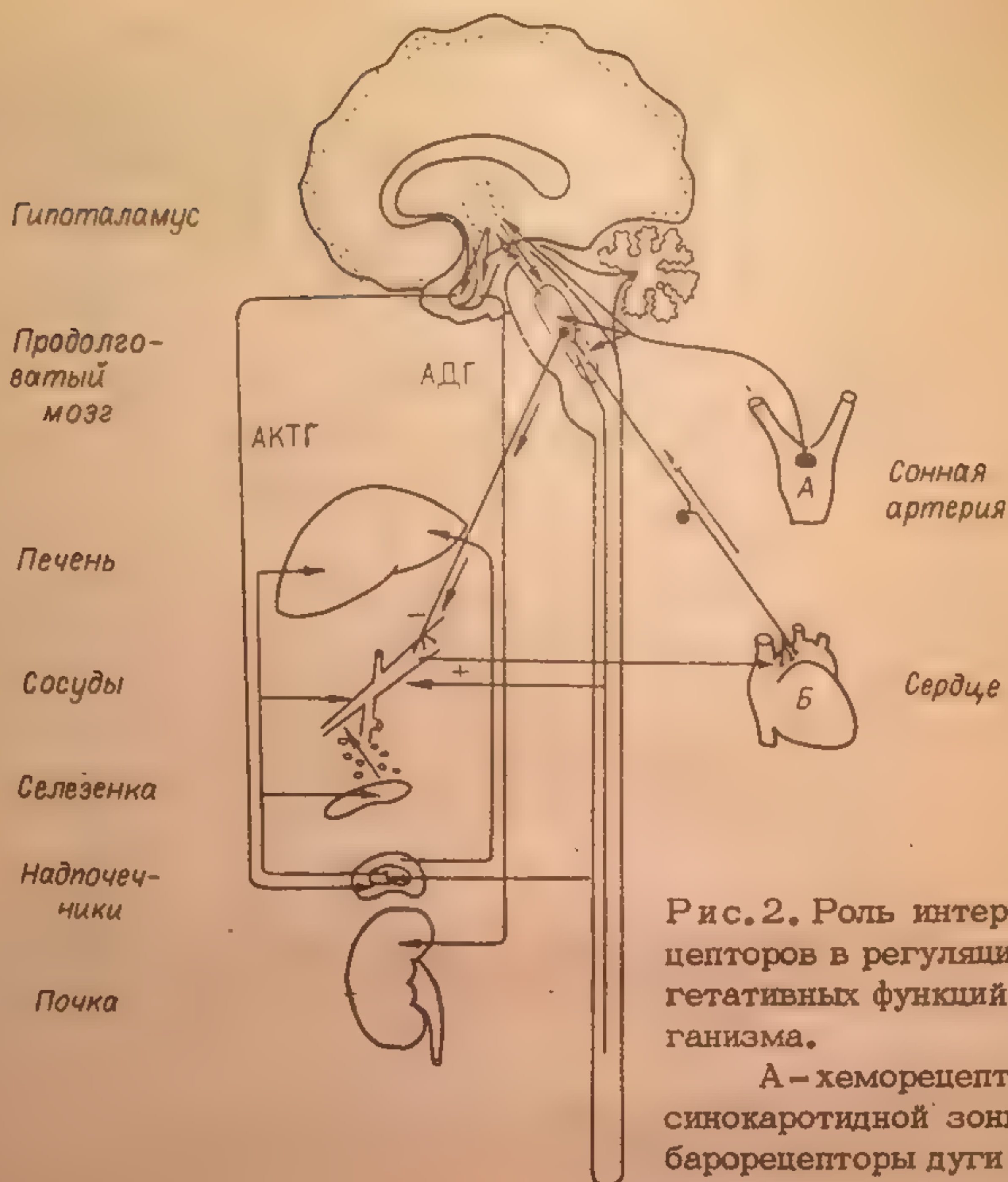


Рис. 2. Роль интерорецепторов в регуляции вегетативных функций организма.

А — хеморецепторы синокаротидной зоны; Б — барорецепторы дуги аорты.

тивной регуляции, минуя кору головного мозга. Они, естественно, могут реализоваться и у наркотизированного животного. Однако в обычных условиях информация с интерорецепторов постоянно поступает в мозг. После обработки она в лимбической системе получает соответствующую эмоциональную окраску и вновь выходит на вегетативные центры гипоталамуса и продолговатого мозга, внося при этом в первичную реакцию соответствующую уточняющую корректуру.

В условиях стресса реакции периферических желез внутренней секреции представляют существенный интерес, так как в итоге они определяют состояние метаболизма. Хорошо известно, что при остром стрессе продукция катехоламинов и глюкокортикоидов увеличивается. Это приводит к повышению их содержания в крови и увеличению экскреции с мочой. Однако как изменяются эти показатели при хроническом стрессе, в условиях длительного воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды? Мы уже отмечали, что у людей при хроническом эмоциональном напряжении с выраженными признаками тревожности, невротизма активность симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы повышена. Длительное увеличение количества соответ-



Таблица 4

Уровень экскреции с суточной мочой ДОФА, катехоламинов (мкг/сут) и их метаболитов (мг/сут) у пришлого населения Магаданской обл. (Меньшиков и др., 1977),  $M \pm m$

Показатель	Магаданская обл.	Москва
ДОФА	48,87 $\pm$ 4,63	48,6 $\pm$ 8,80
Дофамин:		
свободный	306,30 $\pm$ 34,40*	132,4 $\pm$ 20,70
суммарный	673,10 $\pm$ 70,60*	372,2 $\pm$ 100,8
ГВК	2,60 $\pm$ 0,35	3,2 $\pm$ 0,17
Норадреналин:		
свободный	15,70 $\pm$ 2,77	20,2 $\pm$ 2,70
суммарный	33,90 $\pm$ 3,90	34,6 $\pm$ 3,80
Адреналин:		
свободный	6,03 $\pm$ 0,72*	10,1 $\pm$ 1,40
суммарный	15,42 $\pm$ 1,18*	24,1 $\pm$ 1,90
ВМК	3,34 $\pm$ 0,39*	1,9 $\pm$ 0,17
Сумма веществ КА-при- роды	6713	5609

вующих гормонов в периферической крови становится причиной развития психосоматической патологии (Панин, Соколов, 1981). Для человека синдром психоэмоционального напряжения с выраженным элементом немотивированной тревожности — наиболее специфическое состояние. Однако, как мы уже отмечали, далеко не всегда стресс сочетается с тревожностью. Как же изменяется гормональный фон организма?

Показано, что у пришлого населения Крайнего Северо-Востока страны (Магаданская обл.) сумма веществ катехоламиновой природы в моче выше, чем у жителей г. Москвы (Меньшиков и др., 1977). В целом показатель общей секреторной активности САС у них по отношению к соответствующему контролю составлял 119,7% (табл. 4). Снижена экскреция свободных форм адреналина и норадреналина, существенно увеличено выделение свободной и суммарной фракции дофамина и ванилинминдальной кислоты. Полученные результаты свидетельствуют о повышении скорости катаболизма активных катехоламинов — адреналина и норадреналина, а также об увеличении продукции их предшественника — дофамина. По данным клинического обследования и результатам тестовых методик, допускающих статистическую обработку материала, определена тенденция к более высокому уровню тревожности у пришлого населения по сравнению с аборигенным. Не установлено различий по ря-



Таблица 5

Изменение содержания в крови гидрокортизона и альдостерона, экскреции с суточной мочой 17-КС и 17-ОКС у пришлого населения Магаданской обл. (Меньшиков и др., 1978),  $M \pm m$

Показатель	Пришлого население	Жители Москвы
Кровь: гидрокортизон, мг/100 мл	$14,61 \pm 1,11^*$ (24)	$9,8 \pm 0,9$ (13)
альдостерон, нг/100 мл	$7,0 \pm 0,91^*$ (15)	$18,5 \pm 0,24$ (24)
Моча: 17-ОКС, мг/сут	$3,95 \pm 0,45$ (31)	$3,17 \pm 0,14$ (20)
17-КС, мг/сут		
мужчины	$9,47 \pm 0,64$ (17)	$12,32 \pm 0,48$ (24)
женщины	$3,96 \pm 1,34$ (18)	$9,18 \pm 0,69$ (18)

ду вегетативных показателей: максимальному и минимальному артериальному давлению, пульсу, кожному сопротивлению. По-видимому, склонность к тревожности во фрустрирующей ситуации весьма характерна для человека.

Содержание гидрокортизона в крови у пришлого населения Магаданской обл. по сравнению с аналогичной группой лиц, проживающих в средних широтах (г. Москва), достоверно выше. Отмечена тенденция к увеличению экскреции 17-ОКС с мочой (табл. 5). Напротив, концентрация альдостерона в крови значительно ниже: она не превышает 40% по отношению к контрольной группе. Значительно меньше, особенно у женщин, экскреция 17-кетостероидов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что активность пучковой зоны коры надпочечников в суровых климатических условиях азиатского Севера увеличена, в то время как клубочковой и сетчатой зон значительно уменьшена. Повышение глюкокортикоидной при одновременном снижении минералокортикоидной и андрогенной функций коры надпочечников указывает на глубокую перестройку гормональной регуляции метаболизма при хроническом напряжении организма. У этих же людей выявлены признаки затруднения психической адаптации (Меньшиков и др., 1978).

При обследовании людей в условиях азиатского Севера (г. Норильск, пос. Диксон) и Антарктиды (станции Молодежная, Восток) нами получены аналогичные результаты. Содержание суммарных 11-ОКС в крови у человека в высоких широтах не очень существенно, но достоверно выше, чем в средних (г. Новосибирск). В качестве причин, способствующих увеличению количества глюкокортикоидов в крови, выступают не только климатические, но и социальные факторы. Наиболее высоким содержание глюкокортикоидов было у пришлого населения г. Норильска, т.е. там, где наряду с климатическими на человека действуют также факторы урбанизации ( $249 \pm 5$  и  $234 \pm 4$  мкг/л соответственно в Норильске и на Диксоне). Наименьшее оно в Антарктиде ( $213 \pm 7$  - ст. Молодежная,  $184 \pm 5$  - Новосибирск). Клиническое обследование и данные психоло-



Таблица 6

Изменение спектра глюкокортикоидов в сыворотке у полярников в зависимости от сроков пребывания в Антарктиде,  $M \pm m$

Взятие крови для анализа	Кортизол	Кортизон	Кортикостерон	Сумма глюкокортикоидов
Ст. Молодежная				
Этап:				
1 (январь)				
мкг/л	102,3 $\pm$ 22,3	43,9 $\pm$ 04,2	18,6 $\pm$ 05,3	165 $\pm$ 11,0
%	62,0	26,6	11,33	100
2 (июнь)				
мкг/л	81,1 $\pm$ 12,6	70,0 $\pm$ 04,9*	35,2 $\pm$ 12,0	186 $\pm$ 09,0
%	43,60	37,63	18,92	100
3 (октябрь)				
мкг/л	91,9 $\pm$ 22,6	97,3 $\pm$ 08,6*	24,6 $\pm$ 07,4	214 $\pm$ 13,0*
%	42,94	45,46	11,49	100
Контроль (г. Новосибирск)				
мкг/л	71,3 $\pm$ 07,0	33,8 $\pm$ 04,0	61,1 $\pm$ 07,1	164 $\pm$ 06,0
%	43,47	20,60	37,25	100
Ст. Восток				
В пути на корабле				
мкг/л	85,3 $\pm$ 07,2	24,7 $\pm$ 02,2	88,6 $\pm$ 26,8	198,6 $\pm$ 12,0
%	42,95	12,43	44,6	100
В момент прибытия				
мкг/л	177,8 $\pm$ 28,6	42,1 $\pm$ 04,9	61,1 $\pm$ 12,5	281,0 $\pm$ 15,0*
%	63,27	14,98	21,74	100
Через месяц:				
мкг/л	113,3 $\pm$ 13,9*	29,0 $\pm$ 01,7	37,2 $\pm$ 11,2*	179,5 $\pm$ 08,9
%	63,11	16,15	20,72	100
Контроль (г. Новосибирск)				
мкг/л	71,3 $\pm$ 07,0	33,8 $\pm$ 04,0	61,1 $\pm$ 07,1	164,0 $\pm$ 06,0
%	43,47	20,60	37,25	100

Примечание. На ст. Молодежной обследовано 6 чел., на ст. Восток - 8. Звездочкой отмечены достоверные изменения.

гического анализа показали, что у сотрудников ст. Молодежная 19-й Советской антарктической экспедиции зимовка проходила в психологически благоприятных условиях без особых конфликтных ситуаций.



Интересные результаты получены по изменению спектра глюкокортикоидов в крови. Образцы сыворотки крови анализировались с помощью тонкослойной хроматографии. Показано, что в пути на корабле у полярников наблюдается лишь тенденция к увеличению суммы глюкокортикоидов в крови по сравнению с новосибирской группой (контроль). Соотношение глюкокортикоидов существенно не изменено: несколько больше относительное содержание кортикостерона и меньше кортизола (табл. 6). В момент прибытия на ст. Молодежная произошло перераспределение спектра глюкокортикоидов при сохранении их суммы. Больше стало количество кортизола и особенно кортизона. Через 5 мес работы в Антарктиде в условиях прибрежной станции содержание глюкокортикоидов продолжало увеличиваться преимущественно за счет кортизола. Максимум концентрации глюкокортикоидов у этой группы лиц отмечен через 10 мес зимовки. В этот период накопление кортизола и кортизона было практически равным и в сумме составляло  $\sim 90\%$ .

В группе полярников, прибывших на ст. Восток, сумма глюкокортикоидов в крови была наибольшей, спектр гормонов резко смещен в сторону кортизола (63,27%). Через месяц работы в Антарктиде в условиях континентальной станции общее содержание глюкокортикоидов снизилось, но соотношение стероидных гормонов практически осталось прежним (см. табл. 6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в процессе адаптации человека к комплексу социальных и экологических факторов в организме происходит перераспределение спектра глюкокортикоидов в сторону относительного повышения более активных форм, при этом их общее количество может остаться неизменным. По-видимому, это служит причиной того, что некоторые авторы приуменьшают роль кортикостероидов в развитии адаптивных реакций у человека в Антарктиде (Борискин, 1973).

При более значительном и длительном действии на организм неблагоприятных экологических факторов и фрустрирующих ситуаций одновременно с перераспределением стероидных гормонов отмечается общее увеличение их содержания в крови. Развивается типичная для стресса эндокринная реакция организма.

Еще один гормон, роль которого чрезвычайно велика в гормональном ответе организма на стресс, — инсулин. До сих пор нам не известно ни одного гормона, кроме инсулина, который бы обладал настолько выраженным контрэффектом по отношению к катехоламинам и глюкокортикоидам. Это значит, что изменение активности инсулярного аппарата при стрессе нужно изучать также подробно, как и изменение активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Данный вопрос подробно рассматривался нами ранее (Панин, 1978). От содержания инсулина в периферической крови зависит чувствительность тканей к регуляторному влиянию катехоламинов и глюкокортикоидов, их метаболический эффект. На молекулярных механизмах действия инсулина остановимся ниже. Соотношение глюкокортикоидов и инсулина в крови определялось нами в г. Новосибирске и на ст. Молодежной

121-3-343  
го года  
степени  
гормона  
кач. накопления  
контроле - 13.3  
стает 3 т.м.  
развивается  
бет напряжения, он  
катехоламинов и глю  
зятая роль.  
На значение  
полученные нал  
следование пров  
кабрь). Содержа  
ветственно равно 22  
/100 мл, т.е. на в  
Анализ корреляцион  
телей по сезонам в  
Апрель  
11-ОКС-сахар  
ОЛ-ОХ  
ОЛ-ЛПНП и ЛПО  
ОЛ-ТГ  
ОХ-ЛПНП и ЛПО  
ФЛ-ЛПНП и ЛПО  
Сентябрь  
11-ОКС-ОЛ  
11-ОКС-ТГ  
11-ОКС-СЖК  
11-ОКС-ЛПН  
ОЛ-ЛПНП и Л  
ОЛ-ОХ  
ОЛ-ТГ  
ОХ-ТГ  
ОХ-ЛПНП и Л  
ТГ-ЛПНП и Л  
СЖК-сахар  
Наибольш  
ми показател  
глюкокортикоид  
период опред  
кортикоидам



(21-й САЭ, 1976 г.). Исследования проводились на лицах мужского пола, средний возраст обследуемых в обеих группах приблизительно одинаковый. Оказалось, что у полярников Антарктиды в обследуемой группе лиц концентрация глюкокортикоидов в крови достоверно выше ( $257 \pm 9$  мкг/л, в контроле —  $184 \pm 6$  мкг/л), тогда как накопление инсулина значительно ниже ( $6,3 \pm 0,86$  ЕД/мл, в контроле —  $15,5 \pm 2,2$  ЕД/мл). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях хронического напряжения у человека развивается диабет, который носит адаптивный характер. Это диабет напряжения, он повышает чувствительность тканей к действию катехоламинов и глюкокортикоидов, при этом возрастает их регуляторная роль.

На значение данного обстоятельства указывают результаты, полученные нами ранее на сотрудниках 19-й САЭ в 1974 г. Исследование проводилось по сезонам (апрель, июнь, сентябрь и декабрь). Содержание 11-ОКС в крови у обследованных было соответственно равно  $22,9 \pm 0,9$ ;  $20,7 \pm 0,6$ ;  $20,0 \pm 0,8$ ;  $21,9 \pm 0,7$  мкг/100 мл, т.е. на втором и третьем этапе оно было минимальным. Анализ корреляционных связей эндокринно-метаболических показателей по сезонам выявил следующую динамику:

Апрель		Июнь	
11-ОКС-сахар	39	11-ОКС-ТГ	33
ОЛ-ОХ	63	ОЛ-ТГ	43
ОЛ-ЛПНП и ЛПОНП	62	ОЛ-ОХ	38
ОЛ-ТГ	48	ОЛ-ЛПНП и ЛПОНП	36
ОХ-ЛПНП и ЛПОНП	58	ТГ-ЛПНП и ЛПОНП	44
ФЛ-ЛПНП и ЛПОНП	62	ОХ-ЛПНП и ЛПОНП	58
		ОХ-сахар	-37
		ОХ-ТГ	40
		ФЛ-СЖК	44
Сентябрь		Декабрь	
11-ОКС-ОЛ	47	ОЛ-ТГ	65
11-ОКС-ТГ	45	ОЛ-ОХ	55
11-ОКС-СЖК	42	ОЛ-ЛПНП и ЛПОНП	56
11-ОКС-ЛПНП и ЛПОНП	40	ОХ-ЛПНП и ЛПОНП	44
ОЛ-ЛПНП и ЛПОНП	88	ОХ-ТГ	48
ОЛ-ОХ	71	ТГ-ЛПНП и ЛПОНП	47
ОЛ-ТГ	58		
ОХ-ТГ	49		
ОХ-ЛПНП и ЛПОНП	79		
ТГ-ЛПНП и ЛПОНП	60		
СЖК-сахар	33		

Наибольшее количество корреляционных связей между данными показателями формируется в сентябре, когда концентрация глюкокортикоидов в крови даже меньше, чем в другие сроки. В этот период определяется наибольшее количество связей между глюкокортикоидами и показателями липидного обмена в крови. Увеличи-



Таблица 7

Содержание глюкокортикоидов в сыворотке крови неадаптированных и адаптированных к холоду людей в условиях Антарктиды,  $M \pm m$

Глюкокорти- коиды, мкг/100 мл	Неадаптированные		Адаптированные	
	28°C	11°C	28°C	11°C
11 - ОКС	24,3±2,02 (10)	24,8±1,69 (10)	23,8±2,12 (9)	24,8±2,23 (9)
Кортизол	5,58±1,40 (8)	4,37±1,97 (8)	7,20±1,23 (9)	6,90±0,86 (9)

Примечание. 11-ОКС определялись флюорометрически, кортизол — радиоиммунным методом.

вадается число внутренних связей между показателями липидного обмена, возрастают значения коэффициентов корреляции. Причиной такого явления может быть относительное повышение содержания в крови активных глюкокортикоидов, таких как кортизол, или снижение содержания инсулина, усиливающее чувствительность тканей к глюкокортикоидам, или оба момента одновременно. Все три механизма установлены нами в условиях Антарктиды. Эти связи носят временный характер. На четвертом этапе обследования, в декабре, когда наступает полярное лето и зимовка подходит к концу, более благоприятным оказывается влияние экологических факторов, изменяется эмоциональный фон у полярников и сложившиеся связи вновь рассыпаются.

Ведущий экологический фактор в Антарктиде — холод. Для того чтобы оценить влияние низких температур и реакцию на них эндокринной системы, нами обследовалось две группы лиц на ст. Молодежная в период 21-й САЭ: одна постоянно работала в тепле (неадаптированная) и другая — на открытом воздухе (адаптированная к холоду). Определялось содержание в крови 11-ОКС, кортизола и инсулина в зоне температурного комфорта (28°C) и после часовой экспозиции при 11°C (табл. 7). Оказалось, что сумма

11-ОКС в крови существенно не различалась в адаптированной и неадаптированной группах ни до, ни после экспозиции на холоде. Кортизол было несколько больше в адаптированной группе, а инсулина в крови после холодовой экспозиции в адаптированной группе было меньше, чем в неадаптированной (соответственно  $6,41 \pm 0,79$  и  $8,57 \pm 0,51$  ЕД/мл,  $P < 0,05$ ). Значительное снижение инсулина в крови показано нами в Антарктиде и под влиянием физической нагрузки на велоэргометре. Полученные данные указывают на то, что в условиях воздействия на организм неблагоприятных экологических факторов или фрустрирующих ситуаций возможно использование нескольких механизмов перестройки гормональной регуляции:

- 1) изменение спектра глюкокортикоидов в сторону относительного



повышения более активных соединений, 2) общее увеличение продукции глюкокортикоидов, 3) снижение продукции инсулина и одновременно его содержания в крови, 4) сочетание указанных механизмов.

Аналогичные результаты получены нами и в эксперименте. Исследования проводились на белых крысах линии Вистар. Плавание в аквариуме животных в течение 3,5 ч при температуре воды 32°C приводило к увеличению содержания глюкокортикоидов в крови до 240%. Голодание животных 3 сут повышало уровень глюкокортикоидов всего на 130%, плавание после голодания – до 270%. Накопление инсулина после 3,5 ч плавания практически осталось неизменным (даже отмечалась слабо выраженная тенденция к увеличению). После 3 сут голодания оно снижалось до 37%, а в результате плавания после голодания – до 26% по отношению к контролю. В данном случае можно говорить о трех вариантах реакции эндокринной системы организма на чрезвычайный раздражитель: 1) стресс развивается за счет преимущественного увеличения глюкокортикоидов в крови, уровень инсулина остается неизменным или даже чуть выше контрольного, 2) содержание глюкокортикоидов в крови возрастает незначительно, но при этом резко снижается уровень инсулина, 3) существенно увеличивается концентрация глюкокортикоидов в крови при одновременном падении уровня инсулина. Из анализа экспериментальных условий видно, что "выбор" типа реакции определяется тяжестью состояния стресса. Плавание в течение 3,5 ч сопровождается активацией симпато-адреналовой системы. Под влиянием адреналина усиливается распад гликогена в печени, что и приводит к увеличению сахара в крови (табл. 8). Уже это само по себе не позволяет снизить уровень инсулина в крови, так как сахар служит сильным раздражителем для инсулярного аппарата, способствующим усилению секреции гормона. Определенную роль в регуляции уровня инсулина в крови могут играть катехоламины, которые через  $\beta$ -адренорецепторы также повышают секрецию гормона. При голодании 3 сут в печени выявляются лишь следы гликогена, содержание сахара в крови снижается (Панин, Третьякова, 1975). Продукция глюкокортикоидов в крови увеличивается незначительно, но этого оказывается вполне достаточно для развития резистентности организма при одновременно значительном снижении уровня инсулина. Последнему моменту способствует уменьшение сахара в крови. Сочетанное влияние на организм голодания и интенсивного физического напряжения для достижения резистентности требует уже реализации обоих защитных механизмов. Последняя модель свидетельствует также о том, что при обычном голодании не исчерпываются резервные возможности надпочечников, а организм переходит на новый уровень регуляции, более целесообразный и более выгодный в данных условиях. Дополнительный стресс сразу же приводит к реализации обоих механизмов.

Учитывая, что характер эндокринной реакции организма на стресс может меняться, тяжесть состояния напряжения следует определять не по абсолютному содержанию глюкокортикоидов или ин-



Таблица 8

Содержание сахара, лактата, глюкокортикоидов и инсулина в сыворотке крови крыс при экстремальных воздействиях,  $M \pm m$ 

Показатель	Контроль	Плавание 3,5 ч	Голодание 3 сут	Плавание после голодания
Сахар (10), ммоль	$5,51 \pm 0,19$	$6,41 \pm 0,34^*$	$4,80 \pm 0,25^*$	$6,05 \pm 0,3$
Лактат (10), ммоль	$2,59 \pm 0,25$	$3,81 \pm 0,29^*$	$1,84 \pm 0,17^*$	$3,02 \pm 0,32$
Кортикостерон (10): мкмоль %	$0,67 \pm 0,06$ 100	$1,67 \pm 0,11$ 249,2	$0,88 \pm 0,06^*$ 131,3	$1,81 \pm 0,10^*$ 270
Инсулин (12): мед/л %	$27 \pm 2,7$ 100	$30 \pm 0,5$ 116	$10 \pm 0,5^*$ 37	$7 \pm 0,35^*$ 26
Кортикостерон/инсулин	1	2,15	3,55	10,4

Таблица 9

Изменение эндокринной регуляции, активности гексокиназы и скорости гликолиза в эритроцитах у кроликов при облучении их жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000P

Показатель	До облучения	После облучения, сут				
		1	4	10	20	30
11 - ОКС (8) %	$133 \pm 8$ (100)	$145 \pm 16$ (109)	$267 \pm 31^*$ (200)	$173 \pm 30$ (130)	$146 \pm 12$ (109)	$120 \pm 14$ (97)
ИПА (7) %	$788,5 \pm 58$ (100)	$302 \pm 100^*$ (38)	$221 \pm 67^*$ (28)	$368 \pm 100^*$ (46)	$584 \pm 79^*$ (74)	$733 \pm 54$ (93)

11 - ОКС/ИПА

Активность гексокиназы  
(10)

Скорость гликолиза

1,0	2,8	7,2	2,8	1,5	1,0
$473 \pm 190$	$356 \pm 20^*$	$279 \pm 30^*$	$252 \pm 20^*$	$375 \pm 100$	$476 \pm 104$
$477 \pm 15$	$367 \pm 35$	$320 \pm 15^*$	$300 \pm 20^*$	$438 \pm 14$	$445 \pm 9$

Примечание. 11 - ОКС плазмы крови - мкг/л; ИПА - мкг поглощаемой глюкозы на 100 мг дисахаридов за 2 ч инкубации; скорость гликолиза - мкг лактата на 1 мл эритроцитов в час; активность гексокиназы - мкг утилизированной глюкозы/(мл эритроцитов  $\cdot$  ч); 11 - ОКС/ИПА - отношение соответствующих величин в процентном выражении.

судина в крови, а по величине коэффициента, отражающего отношение процентных величин этих гормонов. Их исходных уровней в крови в состоянии физиологического покоя принимается за 100%. По этому критерию плавание 3,5 ч оценивается коэффициентом 2,15, голодание 3 сут - 3,55, плавание после голодания - 1,74. Чем выше коэффициент, тем меньше резерв компенсаторных возможностей организма и тем более угрожающей с точки зрения прогноза компенсации функций становится состояние животного (стресса).

У экспериментальных животных, так же как и у человека, удается наблюдать перераспределение спектра глюкокортикоидов в условиях хронического напряжения. Известно, что 17-ОКС отражает содержание в биологическом материале (крови, моче) кортизола и кортиона. У кроликов и крыс основной гормон - кортикостерон. Вместе с кортизолом он образует 11-ОКС. Показано, что у кроликов при голодании в моче повышается 17-ОКС, введение голодающим животным АКГТ еще больше увеличивает экскрецию 17-ОКС (Панин, 1965).

Используя указанные критерии стресса, мы оценивали тяжесть развития радиационного поражения у кроликов, облученных жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000P. Оказалось, что на 1-е сутки облучения содержание глюкокортикоидов в крови возрастало незначительно, в то время как инсулиноподобная активность (ИПА) снижалась более чем в двое (38% по отношению к контролю). На 4-е сутки активность коры надпочечников достигала максимума, количество глюкокортикоидов в крови увеличилось до 200%, ИПА крови продолжала падать - 28% от исходной величины. В дальнейшем на 10, 20 и 30-е сутки выявленные респираторные изменения активности коры надпочечников и инсулинового аппарата постепенно исче-



Таблица 8

Содержание сахара, лактата, глюкокортикоидов и инсулина в сыворотке крови крыс при экстремальных воздействиях,  $M \pm m$

Показатель	Контроль	Плавание 3,5 ч	Голодание 3 сут	Плавание после голодания
Сахар (10), ммоль	$5,51 \pm 0,19$	$6,41 \pm 0,34^*$	$4,80 \pm 0,25^*$	$6,05 \pm 0,3$
Лактат (10), ммоль	$2,59 \pm 0,25$	$3,81 \pm 0,29^*$	$1,84 \pm 0,17^*$	$3,02 \pm 0,32$
Кортикостерон (10): мкмоль	$0,67 \pm 0,06$	$1,67 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,06^*$	$1,81 \pm 0,10^*$
%	100	249,2	131,3	270
Инсулин (12): мед/л	$27 \pm 2,7$	$30 \pm 0,5$	$10 \pm 0,5^*$	$7 \pm 0,35^*$
%	100	116	37	26
Кортикостерон/инсулин	1	2,15	3,55	10,4

Таблица 9

Изменение эндокринной регуляции, активности гексокиназы и скорости гликолиза в эритроцитах у кроликов при облучении их жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000Р

Показатель	До облучения	После облучения, сут				
		1	4	10	20	30
11 - ОКС (8) %	$133 \pm 8$ (100)	$145 \pm 16$ (109)	$267 \pm 31^*$ (200)	$173 \pm 30$ (130)	$146 \pm 12$ (109)	$129 \pm 14$ (97)
ИПА (7) %	$788,5 \pm 58$ (100)	$302 \pm 100^*$ (38)	$221 \pm 67^*$ (28)	$368 \pm 100^*$ (46)	$584 \pm 79^*$ (74)	$733 \pm 54$ (93)

11 - ОКС/ИПА	1,0	2,8	7,2	2,8	1,5	1,0
Активность гексокиназы (10)	$473 \pm 190$	$356 \pm 20^*$	$279 \pm 30^*$	$252 \pm 20^*$	$375 \pm 100$	$476 \pm 104$
Скорость гликолиза	$477 \pm 15$	$367 \pm 35$	$320 \pm 15^*$	$300 \pm 20^*$	$438 \pm 14$	$445 \pm 9$

Примечание. 11 - ОКС плазмы крови - мкг/л; ИПА - мкг поглощенной глюкозы на 100 мг диафрагмы за 2 ч инкубации; скорость гликолиза - мкг лактата на 1 мл эритроцитов в час; активность гексокиназы - мкг утилизированной глюкозы/(мл эр·ч); 11 - ОКС/ИПА - отношение соответствующих величин в процентном выражении.



Таблица 8

Содержание сахара, лактата, глюкокортикоидов и инсулина в сыворотке крови крыс при экстремальных воздействиях,  $M \pm m$

Показатель	Контроль	Плавание 3,5 ч	Голодание 3 сут	Плавание после голодания
Сахар (10), ммоль	$5,51 \pm 0,19$	$6,41 \pm 0,34^*$	$4,80 \pm 0,25^*$	$6,05 \pm 0,3$
Лактат (10), ммоль	$2,59 \pm 0,25$	$3,81 \pm 0,29^*$	$1,84 \pm 0,17^*$	$3,02 \pm 0,32$
Кортикостерон (10): мкмоль	$0,67 \pm 0,06$	$1,67 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,06^*$	$1,81 \pm 0,10^*$
%	100	249,2	131,3	270
Инсулин (12): мед/л	$27 \pm 2,7$	$30 \pm 0,5$	$10 \pm 0,5^*$	$7 \pm 0,35$
%	100	116	37	26
Кортикостерон/инсулин	1	2,15	3,55	10,4

Таблица 9

Изменение эндокринной регуляции, активности гексокиназы и скорости гликолиза в эритроцитах у кроликов при облучении их жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000P

Показатель	До облучения	После облучения, сут				
		1	4	10	20	30
11 - ОКС (8) %	$133 \pm 8$ (100)	$145 \pm 16$ (109)	$267 \pm 31^*$ (200)	$173 \pm 30$ (130)	$146 \pm 12$ (109)	$129 \pm 14$ (97)
ИПА (7) %	$788,5 \pm 58$ (100)	$302 \pm 100^*$ (38)	$221 \pm 67^*$ (28)	$368 \pm 100^*$ (46)	$584 \pm 79^*$ (74)	$733 \pm 54$ (93)

11 - ОКС/ИПА  
Активность гексокиназы  
(10)  
Скорость гликолиза

1,0 2,8 7,2 2,8 1,5 1,5  
473  $\pm$  190 356  $\pm$  20\* 279  $\pm$  30\* 252  $\pm$  20\* 375  $\pm$  100 476  $\pm$  104  
477  $\pm$  15 367  $\pm$  35 320  $\pm$  15\* 300  $\pm$  20\* 438  $\pm$  14 445  $\pm$  9  
плазмы крови - мкг/л; ИПА - мкг поглощенной глюкозы на 100 мг белка  
гликолиза - мкг лактата на 1 мл эритроцитов в час, активность гексокиназы - мкг  
11 - ОКС/ИПА - отношение скорости гликолиза к активности гексокиназы



11 - ОКС/ИПА	1,0	2,8	7,2	2,8	1,5	1,0
Активность гексокиназы (10)	473 ± 190	356 ± 20*	279 ± 30*	252 ± 20*	375 ± 100	476 ± 104
Скорость гликолиза	477 ± 15	367 ± 35	320 ± 15 <sup>x</sup>	300 ± 20*	438 ± 14	445 ± 9

Примечание. 11 - ОКС плазмы крови - мкг/л; ИПА - мкг поглощенной глюкозы на 100 мг диафрагмы за 2 ч инкубации; скорость гликолиза - мкг лактата на 1 мл эритроцитов в час; активность гексокиназы - мкг утилизированной глюкозы/(мл эр·ч); 11 - ОКС/ИПА - отношение соответствующих величин в процентном выражении.

сутина в крови, а по величине коэффициента, отражающего отношение процентных величин этих гормонов. Их исходный уровень в крови в состоянии физиологического покоя принимается за 100%. По этому критерию плавание 3,5 ч оценивается коэффициентом 2,15, голодание 3 сут - 3,55, плавание после голодания - 10,4. Чем выше коэффициент, тем меньше резерв компенсаторных возможностей организма и тем более угрожающей с точки зрения прогноза компенсации функций становится состояние напряжения (стресса).

У экспериментальных животных, так же как и у человека, удается наблюдать перераспределение спектра глюкокортикоидов в условиях хронического напряжения. Известно, что 17-ОКС отражают содержание в биологическом материале (крови, моче) кортизола и кортизона. У кроликов и крыс основной гормон - кортикостерон. Вместе с кортизолом он образует 11-ОКС. Показано, что у кроликов при голодании в моче появляются 17-ОКС, введение голодающим животным АКГГ еще больше увеличивает экскрецию 17-ОКС (Панин, 1965).

Используя указанные критерии стресса, мы оценивали тяжесть развития радиационного поражения у кроликов, облученных жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000Р. Оказалось, что на 1-е сутки облучения содержание глюкокортикоидов в крови возрастало незначительно, в то время как инсулиноподобная активность (ИПА) снижалась более чем в двое (38% по отношению к контролю). На 4-е сутки активность коры надпочечников достигала максимума, количество глюкокортикоидов в крови увеличивалось до 200%, ИПА крови продолжала падать - 28% от исходной величины. В дальнейшем на 10, 20 и 30-е сутки выявленные реципрочные изменения активности коры надпочечников и инсулярного аппарата постепенно исче-



ИПА (7)	1,0	2,8	7,2	1,5	1,0
11 - ОКС/ИПА					
Активность гексокиназы (10)	473 ± 190	356 ± 20*	279 ± 30*	375 ± 100	476 ± 104
Скорость гликолиза	477 ± 15	367 ± 35	320 ± 15*	438 ± 14	445 ± 9

Примечание. 11 - ОКС плазмы крови - мкг/л; ИПА - мкг поглощенной глюкозы на 100 мг диафрагмы за 2 ч инкубации; скорость гликолиза - мкг лактата на 1 мл эритроцитов в час; активность гексокиназы - мкг утилизированной глюкозы/(мл эр·ч); 11 - ОКС/ИПА - отношение соответствующих величин в процентном выражении.

сулина в крови, а по величине коэффициента, отражающего отношение процентных величин этих гормонов. Их исходный уровень в крови в состоянии физиологического покоя принимается за 100%. По этому критерию плавание 3,5 ч оценивается коэффициентом 2,15, голодание 3 сут - 3,55, плавание после голодания - 10,4. Чем выше коэффициент, тем меньше резерв компенсаторных возможностей организма и тем более угрожающей с точки зрения прогноза компенсации функций становится состояние напряжения (стресса).

У экспериментальных животных, так же как и у человека, удается наблюдать перераспределение спектра глюкокортикоидов в условиях хронического напряжения. Известно, что 17-ОКС отражают содержание в биологическом материале (крови, моче) кортизола и кортизона. У кроликов и крыс основной гормон - кортикостерон. Вместе с кортизолом он образует 11-ОКС. Показано, что у кроликов при голодании в моче появляются 17-ОКС, введение голодающим животным АКТГ еще больше увеличивает экскрецию 17-ОКС (Панин, 1965).

Используя указанные критерии стресса, мы оценивали тяжесть развития радиационного поражения у кроликов, облученных жестким  $\gamma$ -излучением в дозе 1000Р. Оказалось, что на 1-е сутки облучения содержание глюкокортикоидов в крови возрастало незначительно, в то время как инсулиноподобная активность (ИПА) снижалась более чем в двое (38% по отношению к контролю). На 4-е сутки активность коры надпочечников достигала максимума, количество глюкокортикоидов в крови увеличивалось до 200%, ИПА крови продолжала падать - 28% от исходной величины. В дальнейшем на 10, 20 и 30-е сутки выявленные реципрокные изменения активности коры надпочечников и инсулярного аппарата постепенно исче-



зали, наступало выздоровление. Показатель напряжения (отношение содержания глюкокортикоидов к инсулину или ИПА, выраженное в процентах) свидетельствует о том, что максимум патологических изменений в организме облученного животного развивается на 4-е сутки. Об этом же говорят и результаты гематологических исследований: наиболее выраженная лейкопения, снижение содержания эритроцитов, гемоглобина и т.д. К 30-м суткам все гематологические показатели восстанавливались, наступало выздоровление. Показатель напряжения организма хорошо соответствует состоянию метаболизма в эритроцитах: активности гексокиназы, скорости гликолиза, являющегося основным энергетическим циклом красных кровяных клеток (табл. 9). Этот показатель, на наш взгляд, — наиболее объективный критерий тяжести повреждающего действия чрезвычайного раздражителя и активности развивающихся в организме компенсаторных процессов. Увеличение в крови содержания глюкокортикоидов и одновременно снижение инсулиноподобной активности у крыс при облучении их жестким  $\gamma$ -излучением с энергией  $\gamma$ -квантов 25 МэВ в дозе 1000Р наблюдалось нами ранее (Панин и др., 1969).

Концентрация катехоламинов в крови на 4-е сутки после облучения возрастала с  $75,3 \pm 7,0$  до  $113 \pm 19$  мкг/л, на 20-е и 30-е сутки оно было соответственно равно  $64,0 \pm 12,0$  и  $62,5 \pm 18,0$  мкг/л. При голодании активность симпатико-адреналовой системы также усиливалась. Это видно не столько по увеличению катехоламинов в крови, сколько по экскреции их с мочой. У интактных животных она составляла  $22 \pm 5,5$  мкг/сут, на 1-е сутки —  $186 \pm 42,4$ , на 2, 4, 6 и 9-е сутки соответственно  $132 \pm 21,3$ ,  $97 \pm 21,7$ ,  $51 \pm 10,1$ ,  $64 \pm 8,1$  мкг/сут. Таким образом, активность симпатико-адреналовой системы была максимальной в острую фазу стресса, затем снижалась и повышалась только под влиянием дополнительного раздражителя или при обострении уже имеющегося патологического процесса.

Значение катехоламиновых механизмов трудно переоценить, если учесть, что им принадлежит иницирующая роль в развитии стресс-реакции в организме под влиянием чрезвычайного раздражителя на уровне подкорковых взаимоотношений. Катехоламины (норадреналин и адреналин) усиливают выделение рилизинг-фактора, действуя на адренергические рецепторы гипоталамуса. На возможность этого механизма указывают некоторые авторы (Сентаготаи и др., 1965). Под влиянием CRF увеличивается продукция АКТГ гипофизом. Это приводит к активации стероидогенеза в надпочечниках и выходу в кровь глюкокортикоидов.

Согласно представлениям Г. Селье, инкреция кортикостероидов в стрессовых ситуациях повышается уже в фазу тревоги. В этот период в коре надпочечников снижается количество секреторных гранул (фаза мобилизации), в то время как в фазу резистентности кора надпочечников особенно богата ими. Возникает вопрос,



как изменяется содержание глюкокортикоидов в крови, если внешний раздражитель продолжает действовать на организм, т.е. в период, когда наступает стадия резистентности? Какова в этих условиях возможность наступления фазы истощения?

Литературный материал и полученные нами данные свидетельствуют о том, что возросшее в фазу тревоги содержание глюкокортикоидов в крови начинает уменьшаться в фазу резистентности. "Довольно странно, — пишет Г. Селье, — что глюкокортикоиды, вначале необходимые для адаптации во время реакции тревоги, не обеспечивают приспособления организма в стадии резистентности" (1977, с. 38). Г. Селье абсолютно прав в отношении оценки состояния тревоги, но не прав, утверждая, что в стадии резистентности глюкокортикоиды не играют никакой адаптационной роли, так как уровень их в крови снижается. На примере зимовщиков Антарктиды мы уже видели, как формируются новые эндокринно-метаболические связи, указывающие на повышение роли глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена. При этом начинает играть важную роль еще один гормон, занимающий ключевые позиции в развитии общего адаптационного синдрома, — инсулин. Через него реализуются в организме многочисленные контрэффекты по отношению к регуляторному влиянию катехоламинов и глюкокортикоидов. Изменение соотношения в инкреции глюкокортикоидов и инсулина и, следовательно, соотношения концентрации этих гормонов в крови при действии на организм чрезвычайных раздражителей очень важно для понимания механизма развития резистентности тех "неспецифических явлений", о которых пишет Г. Селье. Для организма имеет значение не абсолютное, а относительное содержание глюкокортикоидов в крови. Гиперкортицизм определяется не только уровнем глюкокортикоидов, но и "инсулиновым фоном". Пользуясь терминологией Г. Селье, можно утверждать, что инсулин играет в организме роль "обуславливающего фактора", характеризуя уровни регуляции. В условиях длительного, пролонгированного стресса уровень инсулина в крови снижается, развивается диабет напряжения. Что же касается глюкокортикоидов, то роль их в развитии резистентности сохраняется. Аналогичные рассуждения справедливы и по отношению к катехоламинам. Эти представления не нашли отражения в работах Г. Селье и других авторов.

Сегодня мы знаем, что концентрация глюкокортикоидов в крови в фазу резистентности изменяется в широких пределах в зависимости от выраженности состояния напряжения. Целесообразно говорить о следующих вариантах:

1. Содержание глюкокортикоидов в крови находится на высоком уровне в течение всего периода напряжения. Это наблюдается в том случае, когда на организм постоянно действует чрезвычайный раздражитель. Примером такого состояния может быть интенсивная физическая нагрузка, продолжительное голодание.

2. Концентрация глюкокортикоидов в крови повышается периодически в зависимости от фазы развития патологического процесса



в организме, находящегося в напряжении, т.е. возрастает в острый период и в период обострения состояния. Примером данного варианта может служить однократное облучение организма высокими дозами ионизирующей радиации: увеличение глюкокортикоидов в острый период, в течение 1-го часа после облучения (Binhammer, Grocker, 1963), а затем в период обострения лучевой патологии (см. табл. 9).

3. Количество глюкокортикоидов незначительно выше базального уровня, и состояние резистентности преимущественно реализуется за счет снижения уровня инсулина так, как это наблюдалось нами при адаптации человека к климатогеографическим факторам высоких широт.

Все три варианта характеризуют различную степень тяжести действия чрезвычайного раздражителя и свидетельствуют о тех механизмах, с помощью которых организм достигает состояния резистентности. Даже при самом тяжелом первом варианте функциональные возможности надпочечников не исчерпываются полностью. Действие дополнительного раздражителя сопровождается дальнейшим повышением уровня глюкокортикоидов (плавание после голодания), и организм снова достигает резистентности. Однако это состояние уже угрожает быстрым переходом в фазу истощения.

Третий вариант представляет собой значительный интерес. Он не только количественно, но и качественно отличается от первого варианта, так как может продолжаться неопределенно долго, не угрожая перейти в фазу истощения. Известно, что человек в высоких широтах может жить сколько угодно долго. Это хроническое напряжение, при котором состояние резистентности достигается преимущественно за счет снижения содержания инсулина в крови. При этом не очень значительное повышение уровня глюкокортикоидов не приводит к превалированию в организме катаболических процессов над анаболическими (известно, что усиление катаболических процессов связано со стероидной индукцией аминотрансфераз-ферментов, катализирующих реакции переаминирования аминокислот), хотя другие признаки гиперкортицизма сохраняются. К ним следует отнести усиление жировобилизующего эффекта, образование транспортных форм жира — ЛПОНП, ингибирование гексокиназы — фермента первичного фосфорилирования глюкозы и некоторые другие процессы.

Второй вариант — периодическое повышение глюкокортикоидов в крови занимает промежуточное положение. Он может переходить либо в первый вариант, при усилении действия повреждающего фактора, либо — в третий, при ослаблении действия повреждающего фактора.

Снижение содержания глюкокортикоидов в крови в фазу резистентности во втором и третьем вариантах представляет важный момент в механизме развития адаптационных реакций в организме. Именно эти состояния имеет в виду Г. Селье, когда пишет, что глюкокортикоиды не обеспечивают приспособления организма в стадии резистентности. О биологическом смысле этого явления мы уже говорили. Каков же его механизм?



Для того, чтобы его понять, необходимо проследить не только прямые, но и обратные связи, определяющие продукцию глюкокортикоидов корой надпочечников. Так, например, не вызывает сомнения короткая петля обратной связи: гипофиз — АКТГ — гипоталамус — гипофиз. Хорошо известна длинная петля обратной связи: гипофиз — АКТГ — надпочечники — глюкокортикоиды — гипоталамус — гипофиз (или сразу на гипофиз). Нами выявлена еще одна петля обратной связи. Она реализуется через продукт метаболического действия глюкокортикоидов в печени — липопроотеиды очень низкой плотности (Панин, Поляков, 1976). (Подробнее об этом механизме см. ч. II, гл. 2.)

Выше сказано, что реакция поджелудочной железы на стресс столь же необходима, как и реакция симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Эти три звена эндокринной регуляции адаптационных процессов в организме не отделимы друг от друга. Как складываются отношения между катехоламинами, глюкокортикоидами и инсулином в крови в разные фазы стресса по Селье, когда организм реализует свои основные физиологические функции и выполняет дополнительную работу, связанную с действием на него чрезвычайного раздражителя?

В период реакции тревоги под влиянием чрезвычайного раздражителя прежде всего увеличивается продукция катехоламинов. Наряду с центральной нервной системой, последние играют роль пускового механизма стресса. Взаимоотношения катехоламинов, глюкокортикоидов и инсулина в период реакции тревоги до сих пор не изучены. Известно, что катехоламины, действуя через  $\beta$ -адренорецепторы островкового аппарата поджелудочной железы, усиливают продукцию инсулина, действуя через  $\alpha$ -адренорецепторы — блокируют выделение инсулина в кровь (Porte, Robertson, 1973). Катехоламины способствуют также распаду гликогена в мышцах и печени. Данное обстоятельство, одновременно с действием адреналина через  $\beta$ -адренорецепторы, может приводить к увеличению содержания инсулина в крови. Это показано у щенков в состоянии гипоксии, в 1-й час от начала эксперимента (Baum, 1969). Вероятно, повышенный уровень инсулина в крови в условиях стресса сохраняется недолго. Затем развивается диабет напряжения, носящий транзиторный характер. Механизм развития функционального транзиторного диабета до сих пор остается неизвестным. Качественная характеристика межэндокринных и эндокринно-метаболических взаимоотношений в организме в фазу тревоги очень близка при действии различных раздражителей. Об этом же говорит и Г. Селье (1977). Кратковременное повышение в крови контргормона — инсулина — вносит определенную неустойчивость в развитие защитных реакций. Мы знаем, что уровень резистентности в эту фазу оказывается даже ниже фона (Селье, 1960).

В фазу резистентности целесообразно выделить три типа ответной реакции организма, три типа реагирования. Первый наблюдается в экстремальных состояниях. Он характеризуется тем, что



продукция катехоламинов и глюкокортикоидов стремится к максимуму, продукция инсулина — к минимуму. Аналогичным образом изменяется содержание этих гормонов в крови. Организм работает на пределе своих адаптационных возможностей и быстро переходит в фазу истощения. Второй тип характеризует субэкстремальные состояния. Дивергентные изменения в крови количества катехоламинов и глюкокортикоидов, с одной стороны, инсулина — с другой, не достигают своих крайних позиций, а реализуются в промежуточной зоне. Концентрация катехоламинов и глюкокортикоидов в крови может периодически достигать своих крайних значений под влиянием дополнительного раздражителя или обострения формирующегося патологического процесса, например фазовые изменения при лучевом поражении, обострения состояния при инфарктах миокарда. Этот вариант может закончиться переходом в экстремальное состояние с фазой истощения или в состояние хронического напряжения, т.е. в третий тип реакции. Для последнего характерно развитие резистентности за счет незначительного увеличения в крови уровня катехоламинов и глюкокортикоидов при более значительном снижении уровня инсулина, так что катаболические процессы в организме не проявляют себя или хорошо компенсируются режимом питания, например белково-липидными рационами. Организм переходит на другой уровень регуляции, более экономный и более целесообразный. В этом заключается биологический смысл снижения уровня инсулина в крови в фазу резистентности. Рассмотренные типы реагирования представлены в виде интегральной схемы (рис. 3).

Все три варианта могут завершиться возвратом в прежнее функциональное состояние. После прекращения действия чрезвычай-

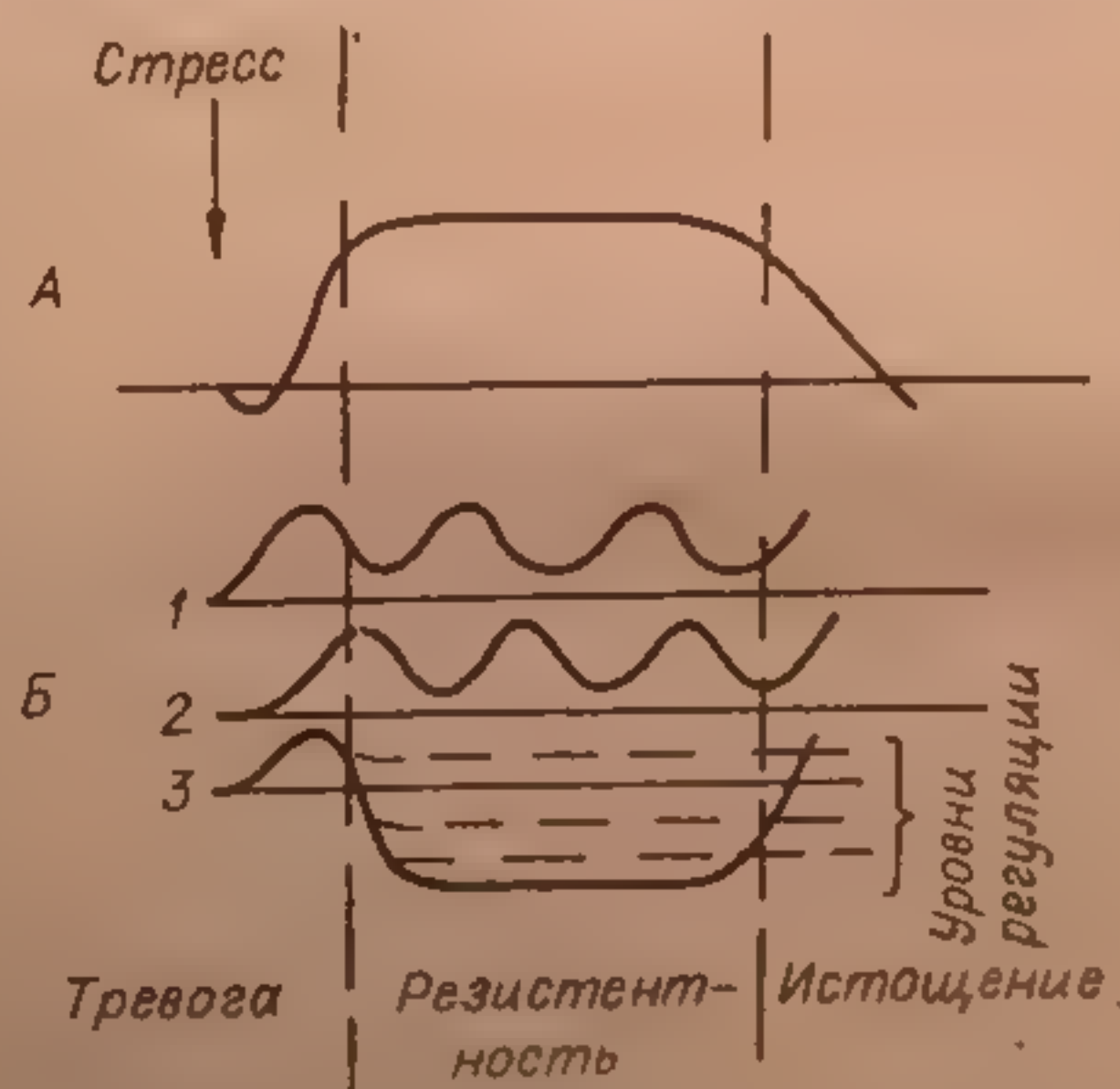


Рис. 3. Динамика взаимоотношений между содержанием в крови катехоламинов (1), глюкокортикоидов (2) и инсулина (3) в различные фазы стресса по Селье.

А — изменение резистентности организма по Селье; Б — изменение концентрации адаптивных гормонов.



ного раздражителя в организме восстанавливается типичный для него базальный уровень катехоламинов, глюкокортикоидов и инсулина, а также прежний метаболический фон.

В фазу истощения происходит срыв регуляторных механизмов. Гибель организма, вероятно, наступает в связи с нарушением энергообеспечения адаптационных процессов. Есть сведения о том, что в этот период продукция инсулина может резко возрасти, например, у крыс в момент гибели после облучения их летальной дозой ионизирующей радиации (Пегель и др., 1971). В условиях истощения в организме углеводных резервов (отсутствие гликогена в печени) данный акт — последний "крик о помощи". Заканчивается он катастрофически. Развивается резкая гипогликемия, и организм погибает. Г. Селле отмечает общность изменений в организме в фазу тревоги и истощения, связанную со снижением резистентности. Вероятно, в основе этой общности с точки зрения эндокринной регуляции межсистемных взаимодействий и энергетического обмена лежит одновременное повышение в крови катехоламинов, глюкокортикоидов и инсулина, во многих (но не во всех) отношениях действующих как контргормоны. В фазу тревоги эти гормоны создают одновременно предпосылки для мобилизации и утилизации углеводных резервов, тогда как в фазу истощения один из компонентов этой системной реакции (мобилизация) отсутствует в связи с истощением углеводных резервов. Наступает смерть.

Таким образом, при действии на организм чрезвычайных раздражителей в нем развивается сложная цепь адаптационных реакций, как специфических, так и неспецифических. Последние в значительной степени связаны с энергетическим обеспечением первых. Ведущую роль в реализации неспецифических реакций организма играют катехоламины и глюкокортикоиды. Однако они (в первую очередь глюкокортикоиды), обеспечивая развитие резистентности организма, усиливают катаболические процессы. Организм не может долго существовать в таком "форсированном" режиме. Включаются механизмы, снижающие продукцию и, следовательно, содержание в крови контргормона — инсулина. Организм переходит на новый уровень регуляции, при котором уменьшаются также продукция и содержание в крови катехоламинов и глюкокортикоидов. Наступает стадия резистентности. Восстанавливается равновесие между катаболическими и анаболическими процессами. Это приводит к экономии расхода белков на энергетические нужды. Сокращение количества катехоламинов и глюкокортикоидов в крови в фазу резистентности при одновременном более выраженном снижении инсулина является целесообразным механизмом, который расширяет границы адаптационных возможностей организма. В условиях хронического напряжения при действии дополнительного раздражителя на организм последний отвечает увеличением активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с повышением в крови соответствующих гормонов, как на любое острое стрессовое воздействие. Состояние резистентности в этом случае достига-



ется за счет усиления катаболических процессов, как и в первую фазу стресса. Если дополнительный раздражитель сильный, а действие его продолжительно, то организм приближается к пределу своих адаптационных (компенсаторных) возможностей. Если действие раздражителя не очень выражено (состояние хронического напряжения), то развивается функциональный диабет, организм переходит на новый уровень регуляции. Это позволяет значительно снизить продукцию катехоламинов и глюкокортикоидов. На что же направлена гормональная перестройка организма в условиях стресса? Учитывая, что все адаптивные гормоны — важнейшие факторы физиологической регуляции энергетического обмена, можно с уверенностью сказать, что она направлена в первую очередь на активацию последнего.

## Глава 2

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Действие чрезвычайного раздражителя на организм приводит к развитию состояния напряжения (стресса). Это всегда сопряжено с увеличением энергетических затрат. В данном случае основным критерием устойчивого адаптивного поведения будет поддержание постоянства энергетического потенциала биосистемы, т.е. энергетические аспекты резистентности. С ними связано выполнение поставленной задачи — цель адаптивного поведения организма, например способность бежать от хищника быстро, долго и убежать; способность бороться с врагом яростно, длительно и победить; способность длительно голодать, искать пищу и найти. "Действительно, — пишет Г. Селье, — биологический стресс тесно связан, хотя и не полностью идентичен, с потреблением энергии. Этим объясняется очевидная парадоксальность того, что общий эффект не отделим от специфического эффекта, вызываемого действием любого агента, требующего адаптации. Любое требование, предъявляемое организму, направлено на определенную специфическую активность и одновременно не отделимо от неспецифических явлений (а именно: потребления энергии), так же как в неодушевленном мире специфические требования, предъявляемые машинам для повышения или снижения температуры помещения, создания звука или света, ускорения или замедления движения, неизменно связаны с потреблением энергии" (1977, с. 34).

Энергетический обмен в организме работает как сложная термодинамическая машина, извлекающая свободную энергию химических связей в процессе окисления различных субстратов и трансформирующая ее в химическую энергию макроэнергетических соединений. КПД работы такой машины равен  $\sim 0,5$ . В условиях напряжения



энергетический обмен изменяется на всех уровнях организации биосистемы — от организменного до клеточного. Считается, что в организме в целом 50% общего калоража основного обмена получается за счет окисления углеводов, а 50% — за счет окисления жиров. При действии чрезвычайных раздражителей энергетическое обеспечение физиологических функций перестраивается. В связи с высокой дифференцировкой тканей, отражающей функциональную специализацию отдельных органов, отношение последних к энергетическим субстратам неодинаково. Так, мозг преимущественно окисляет углеводы. По потреблению глюкозы он стоит на первом месте среди всех прочих органов. Мышцы активно окисляют как глюкозу, так и свободные жирные кислоты. Удельный вес мышц в энергетике целостного организма весьма велик, так как мышцы (у человека) составляют 70% массы тела. Нет сомнения, что в органах с высокой функциональной специализацией при действии на организм чрезвычайных факторов энергетический обмен меняется по-разному. В связи с этим важное значение приобретает проблема межорганной кооперации в решении энергетических задач на уровне целостного организма, проблема снабжения высокоспециализированных органов (мозга, сердца, мышц, печени) специфическими энергетическими субстратами в зависимости от фазы и степени выраженности адаптационных изменений.

Особо важную роль с точки зрения межсистемной (межорганной) кооперации играет печень. В ней синтезируются многие органические вещества "на экспорт", такие как белки крови, холестерин, фосфолипиды, обезвреживаются продукты обмена (синтез мочевины, образование эфиров серной и глюкуроновой кислот и т. д.), осуществляются метаболизм ксенобиотиков, катаболизм гормонов и другие процессы. Для энергетического обмена большое значение имеет гликонеогенез, в результате которого синтезируется глюкоза *de novo*, формируется активная транспортная форма жира ЛПОНП — важнейшие энергетические субстраты организма, используемые другими органами.

Значительная перестройка энергетического обмена должна осуществляться на уровне клетки, основными "энергетическими машинами" которой служат митохондрии. В настоящее время наука располагает большим материалом по состоянию митохондрий в норме, в условиях напряжения организма и в патологии. Митохондрии характеризуются наличием сложных механизмов авторегуляции окислительных процессов. Изучение их чрезвычайно важно для понимания адаптационных изменений энергетического обмена. Однако дыхательные ферменты представляют всего лишь конечное звено в сложной цепи катаболизма энергетических субстратов в клетке. Ряд ключевых позиций в регуляции энергетического обмена связан с гликолизом и гликогенолизом. Это справедливо для таких ферментов, как гексокиназа, фосфоорилаза, фосфофруктокиназа, пируваткиназа и некоторых других.

Сведений, касающихся состояния ключевых ферментов глико-



лиза и гликогенолиза в различных тканях, полученных одними и теми же методами в условиях функционального напряжения организма, в литературе практически нет. Показано, что при действии на организм чрезвычайных раздражителей перестраиваются регуляторные механизмы, изменяется активность многих ферментов (Панин, 1978). Возникают вопросы: какие ферменты гликолиза и гликогенолиза играют роль ключевых и лимитирующих в различных тканях? Как изменяется активность этих ферментов в условиях функционального напряжения организма стресса? Какие регуляторные механизмы определяют эту перестройку?

Гликолиз и гликогенолиз — сложно организованные "метаболические конвейеры", включающие как равновесные, так и неравновесные реакции. Изучение неравновесных реакций представляет особый интерес, потому что они катализируются, как правило, регуляторными ферментами, с которыми связано действие факторов метаболического контроля (Ньюсхолм, Старт, 1977). Идентификация неравновесных реакций измеряется отношением действующих масс и максимальных активностей ферментов. Считают, что эти реакции катализируют ферменты с низкой каталитической активностью. Они недостаточно активны, чтобы обеспечить равновесие концентраций субстратов и продуктов в метаболическом пути.

Максимальная скорость ферментативного процесса, реально существующая в клетке, зависит от нескольких причин: доступности субстрата и кофакторов, удаления продукта реакции, механизмов обратной связи (метаболический контроль) и т.д. Определение максимальной активности ферментов в различных тканях дает противоречивые результаты (Shonk e.a., 1964). Это связано с тем, что *in vitro* не воспроизводятся полностью перечисленные выше условия. При таком измерении полученные значения общей каталитической активности отдельных ферментов не соответствуют их действительной активности в интактной ткани. До настоящего времени эта проблема остается нерешенной (Ньюсхолм, Старт, 1977). Определение максимальной скорости реакции для отдельных ферментов привело к тому, что ферменты, занимающие в гликолитической цепи более терминальное положение, оказываются менее активными, чем начальные. Так, показано, что в сердечной мышце фосфоглюкомутаза, а в мозге альдолаза обладали меньшей активностью, чем фосфофруктокиназа (Shonk e.a., 1964). Это неверно.

Нами использован метод выявления ключевых (неравновесных) реакций гликолиза и гликогенолиза по валовой оценке скорости образования конечного продукта — лактата. Необходимые метаболиты и кофакторы добавляли в среду инкубации в оптимальных концентрациях, при этом учитывали также условия удаления промежуточного продукта и механизмы обратных связей (Панин, Третьякова, 1978). Добавляя в среду инкубации последовательно субстрат и продукт какой-либо реакции и определяя скорость образования лактата, получали объективную информацию о состоянии ак-



тивности соответствующего фермента как одного из звеньев "метаболического конвейера" в целом.

Оценка скорости гликолиза и гликогенолиза с различными субстратами в тканях с разной функциональной специализацией в условиях физиологического покоя. Показано, что добавление в среду инкубации субстрата в обход ключевого фермента повышает скорость гликолиза и гликогенолиза (табл. 10). Самая низкая скорость процесса связана с влиянием лимитирующего фермента. Во всех исследованных нами тканях лимитирующим ферментом гликолиза была гексокиназа, а гликогенолиза — фосфорилаза. Низкая концентрация в среде инкубации продуктов реакции этих ферментов лимитирует процесс в целом. Добавление в инкубационную среду в достаточном количестве Г-1-Ф или Г-6-Ф значительно увеличивало скорость образования лактата. На Г-1-Ф, Г-6-Ф и Ф-6-Ф скорости образования лактата практически не отличались друг от друга. Последняя ступенчато возрастала лишь на ФДФ (см. табл. 10). Это свидетельствует о том, что следующий лимитирующий фермент гликолиза и гликогенолиза — фосфофруктокиназа. Фосфоглюкомутаза и фосфогексоизомераза не лимитируют процесс анаэробного окисления углеводов в тканях. Это отмечают также другие авторы (Shonk e.a., 1964). В гликолитической цепи ниже ФДФ находятся, по меньшей мере, два ключевых фермента: на этапе от ФДФ до 3-ФГК и на этапе от 3-ФГК до ФЭП. Скачкообразное увеличение скорости образования лактата на 3-ФГК и ФЭП позволяет думать, что это, вероятно, дегидрогеназа 3-фосфоглицеринового альдегида и энлаза, продуктами действия которых являются вышеуказанные метаболиты. Чем дальше метаболит от начала гликолитической цепи, тем выше скорость образования лактата, т.е. мощность ферментов гликолиза увеличивается по мере приближения к терминальному концу.

Самая большая мощность ферментов гликолиза (гликогенолиза) отмечалась в сердце, затем в порядке убывания скорости шли мышцы, мозг, надпочечники, печень. Суммарная скорость гликолиза и гликогенолиза в вышеуказанных органах была соответственно равна 199, 162, 138, 38 и 18 нмоль лактата  $\cdot$  мин<sup>-1</sup>  $\cdot$  мг белка<sup>-1</sup>, а в эритроцитах — 1,51 или 212 нмоль  $\cdot$  мин<sup>-1</sup>  $\cdot$  мл клеток<sup>-1</sup>.

Соотношение скоростей гликолиза и гликогенолиза в разных тканях обусловлено их функциональной специфичностью. В мозге скорость гликолиза в 1,4 раза выше скорости гликогенолиза, в печени и эритроцитах их соотношение приблизительно одинаково. В мышцах скорость гликогенолиза выше, чем скорость гликолиза, в 3,4 раза, в сердце — в 2,1, в надпочечниках — в 1,5 раза. Высокая скорость гликогенолиза в мышечной ткани определяется большой значимостью углеводов в энергетике мышечного сокращения, особенно в начальные этапы активной мышечной деятельности. Относительно высокая скорость гликолиза в мозге продиктована исключительной ролью углеводов в энергетике нервной ткани. В надпочечниках она связана с необходимостью обеспечить стероидогенез.



Таблица 10

Скорость образования лактата из глюкозы, гликогена и промежуточных метаболитов в разных тканях, нмоль лактата·мин<sup>-1</sup>· мг белка<sup>-1</sup>

Субстрат	Печень	Надпочеч- ники	Эритроциты	Мозг	Сердце	Скелетная мышца
Глюкоза	7,5 ± 0,8	15,2 ± 0,9	0,76 ± 0,07	81,4 ± 18,6	63,3 ± 3,5	36,6 ± 2,2
Гликоген	10,6 ± 0,9	23,5 ± 1,9	0,75 ± 0,06	57,3 ± 2,1	136 ± 12	126 ± 19
Гликоген + АМФ	23,3 ± 2,9*	-	-	145 ± 16*	173 ± 17*	164 ± 23*
Г-1-Ф	21,0 ± 2,5	-	-	134 ± 13	164 ± 2	146 ± 25
Г-6-Ф	21,4 ± 1,6	39,2 ± 2,7*	3,3 ± 0,2*	157 ± 19	185 ± 26	142 ± 15
Ф-6-Ф	21,9 ± 0,9	40,1 ± 1,5	3,9 ± 0,2	158 ± 16	195 ± 19	147 ± 15
Ф-1,6-диф	55,0 ± 8,3*	50,5 ± 3,1*	4,9 ± 0,7*	192 ± 18	252 ± 21*	424 ± 28*
3-Ф-глицерат	99,6 ± 14*	94 ± 10*	15,9 ± 1,4*	375 ± 43*	817 ± 115	666 ± 101*
Фосфоэнолпируват	182 ± 25*	146 ± 20*	34,3 ± 4,4*	581 ± 75*	1090 ± 33*	949 ± 128*
Пируват	982 ± 164*	342 ± 21*	129 ± 0,9*	1130 ± 92*	3110 ± 280*	1823 ± 137*

Примечание. В опыт взято четыре-пять животных. Звездочкой отмечены достоверные отличия, подсчитанные разностным методом, по отношению к предыдущему субстрату.



нез не только энергетическими, но и восстанавливающими эквивалентами.

Оценивая резерв гликогенолитической активности различных органов, связанный с трансформацией неактивной формы фосфорилазы В в активную, нам удалось поднять скорость гликогенолиза до пороговой величины, обусловленной пропускной способностью фосфофруктокиназы. Активация фосфорилазы достигалась добавлением в среду инкубации АМФ в концентрации  $10^{-3}$  моль. Это свидетельствует о том, что в условиях активации фосфорилазы роль лимитирующего фермента может переходить к фосфофруктокиназе или активность обоих ферментов может оказаться сопоставимой.

В состоянии физиологического покоя суммарная скорость гликолиза и гликогенолиза несколько меньше, чем скорость образования лактата из Г-6-Ф или Ф-6-Ф в печени, мозге, эритроцитах, и одинакова в сердце, мышцах и надпочечниках. В условиях активации фосфорилазы В суммарная скорость гликолиза и гликогенолиза оказалась выше во всех исследованных нами органах, т.е. роль лимитирующего фермента в данном случае принадлежала фосфофруктокиназе. Активность лактатдегидрогеназы характеризовалась тканевой специфичностью, снижаясь в ряду: сердце, мышцы, мозг, печень, надпочечники. Полученные результаты указывают на то, что в организме, находящемся в состоянии физиологического покоя, ферментная организация гликолиза и гликогенолиза значительно варьирует в различных тканях и органах в зависимости от их функциональной специализации.

Изменение скорости гликолиза и гликогенолиза в различных тканях организма в условиях стресса. Функциональное напряжение у экспериментальных животных оценивалось в трех состояниях: голодание 3 сут без ограничения в питьевой воде, плавание в аквариуме с грузом, составляющем 4% от массы тела животного, плавание 3,5 ч после предварительного 3-суточного голодания. Исследования проводились на белых крысах-самках линии Вистар. Показано, что содержание гликогена в печени после 12-часового голодания снижалось до очень низких величин, а через 24 ч и до конца исследования определялись лишь его следы. Напротив, количество свободной глюкозы в печени достигало максимума через 12 ч голодания, через 24 ч оно снижалось до исходного, в дальнейшем, постепенно уменьшаясь, приближалось к начальному уровню сахара в крови. Концентрация сахара в крови в первые 12 ч голодания уменьшалась, в дальнейшем незначительно колебалась, оставаясь несколько ниже исходного уровня. Изменение концентрации сахара и лактата в крови во всех трех состояниях представлено также в табл. 11. Эти результаты указывают на то, что гликолиз в тканях при голодании ингибируется. Изменения гликогенолиза носят фазовый характер: активация в острый период действия чрезвычайного раздражителя (фаза тревоги) и ингибирование в дальнейшем (фаза резистентности). При интенсивной физической нагрузке повышение сахара и лактата в крови связано с активацией гликогенолиза в мышцах. Это отмечалось как у интактных животных, так и у голодающих.



Таблица 11

Изменение гликолиза, гликогенолиза и скорости образования лактата из Г-6-Ф и Ф-1,6-диф в различных тканях у крыс в условиях функционального напряжения

Ткань	Контроль	Голодание 3 сут	Плавание 3,5 ч	Плавание после голо- дания
1	2	3	4	5
<b>Глюкоза</b>				
Печень	$6,80 \pm 0,30$ (9)	$1,86 \pm 0,13^*$ (10)	$4,53 \pm 0,38^*$ (7)	$2,66 \pm 0,22^*$ (12)
Мозг	$73,0 \pm 3,0$ (9)	$68,0 \pm 2,3$ (8)	$78,6 \pm 1,8$ (9)	$78,6 \pm 2,8$ (10)
Мышца	$42,5 \pm 3,3$ (8)	$28,0 \pm 2,6^*$ (8)	$24,6 \pm 1,3^*$ (8)	$27,2 \pm 1,6^*$ (8)
Сердце	$67,5 \pm 2,7$ (8)	$52,3 \pm 3,0^*$ (8)	$49,8 \pm 3,7^*$ (8)	$61,3 \pm 4,8$ (10)
Надпочечник	$11,3 \pm 0,7$ (15)	$15,6 \pm 0,8^*$ (17)	-	-
<b>Гликоген</b>				
Печень	$8,30 \pm 0,43$ (8)	$1,95 \pm 0,23^*$ (8)	$7,37 \pm 1,02$ (8)	$4,68 \pm 0,66^*$ (12)
Мозг	$38,1 \pm 4,2$ (9)	$33,5 \pm 6,0$ (8)	$43,5 \pm 6,8$ (9)	$46,2 \pm 5,6$ (10)
Мышца	$118,1 \pm 4,5$ (8)	$103,5 \pm 7,6$ (9)	$151,5 \pm 12,3^*$ (7)	$128,7 \pm 6,0$ (10)
Сердце	$147,5 \pm 7,5$ (9)	$114,7 \pm 6,7^*$ (8)	$93,7 \pm 11,5^*$ (8)	$105,8 \pm 4,8^*$ (10)
Надпочечник	$15,4 \pm 1,1$ (11)	$19,8 \pm 1,6^*$ (13)	-	-
<b>Глюкозо - 6 - фосфат</b>				
Печень	$24,2 \pm 0,8$ (8)	$16,9 \pm 0,8^*$ (10)	$23,0 \pm 1,3$ (9)	$19,2 \pm 1,0^*$ (12)
Мозг	$155,5 \pm 4,5$ (9)	$146,5 \pm 5,8$ (9)	$160,8 \pm 5,1$ (9)	$154,5 \pm 4,5$ (10)
Мышца	$205,5 \pm 8,3$ (9)	$173,0 \pm 13,0^*$ (10)	$219,5 \pm 11,8$ (8)	$216,3 \pm 9,5$ (10)



Окончание табл. 11

1	2	3	4	5
Сердце	212,5±8,3 (9)	160,6±9,1 (8)	149,8±15,0 (8)	170,3±12,3* (10)
Надпочечник	30,5±2,1 (13)	38,8±2,3* (13)	-	-
Фруктозо-1,6-дифосфат				
Печень	31,0±1,3 (9)	28,5±2,0 (10)	34,8±1,8 (9)	30,3±1,0 (12)
Мозг	196,6±5,3 (9)	183,6±8,6 (9)	197,5±8,3 (9)	202,6±7,5 (10)
Мышца	307,1±12,8 (8)	305,8±14,8 (9)	368,0±16,3* (8)	382,7±12,6* (10)
Сердце	227,8±13,3 (9)	180,3±17,2* (8)	173,7±17,1* (8)	211,7±14,8 (9)
Надпочечник	44,5±3,9 (11)	41,0±2,7 (11)	-	-

Более подробное изучение процессов анаэробного окисления в различных тканях показало, что скорость гликолиза ингибировалась во всех трех состояниях в печени, мышцах и сердце (в последнем случае кроме состояния "плавание после голодания"), не изменялась в мозге и повышалась в надпочечниках (см. табл. 11). Скорость гликогенолиза ингибировалась только в двух органах: печени (кроме состояния "плавание 3,5 ч") и сердце. В мозге изменений не выявлено. В мышцах (кроме состояния "голодание 3 сут") и надпочечниках отмечалась активация. Последний факт хорошо согласуется с повышением сахара и лактата в крови при интенсивной физической деятельности. Это еще раз подчеркивает важную роль глюкозы в энергетике мышечного сокращения. При голодании в состоянии физического покоя организм использует только углеводные резервы печени, в мышцах гликоген сохраняется и используется ими при повышении физической активности. Именно это служит источником лактата в крови. Последний в результате реализации цикла Кори в печени превращается в глюкозу, которая затем поступает в кровь. О целесообразности усиления процессов анаэробного окисления в надпочечниках мы уже говорили.

Скорость образования лактата из других субстратов представляет интерес не только для понимания ферментной организации гликолиза и гликогенолиза, но и для правильной оценки координации их с другими метаболическими путями клетки: пентозо-фосфатным, гликонеогенезом, синтезом триглицеридов. Скорость образования лакта-



та на Г-6-Ф выше, чем на глюкозе или гликогене, а из ФДФ выше, чем из Г-6-Ф. Суммарная скорость гликолиза и гликогенолиза ниже, чем скорость образования лактата из Г-6-Ф в печени, мозге, мышцах, и сопоставима в сердце и надпочечниках. Полученные результаты позволяют утверждать, что в состоянии стресса скорость гликолиза во всех тканях лимитирует гексокиназа, скорость гликогенолиза — фосфорилаза. Оба фермента по-прежнему играют роль лимитирующих в печени, мозге и мышцах для суммарного процесса. Суммарная скорость образования лактата из глюкозы и гликогена в сердце и надпочечниках сопоставима со скоростью образования лактата из Г-6-Ф, но ниже, чем на ФДФ. Ингибирование гексокиназы в печени, мышцах и сердце, а также фосфорилазы в печени и сердце в условиях функционального напряжения организма усиливает роль этих ферментов как лимитирующих (ключевых). Повышение активности фосфорилазы наблюдалось нами только в мышцах в состоянии физического напряжения. Таким образом, в фазу резистентности можно говорить об ингибировании гексокиназы в печени, мышцах и сердце, фосфорилазы — в печени и сердце, ФФК — в печени, мышцах и сердце. Ниже ФДФ скорость гликолиза не изменялась в условиях стресса в печени, мозге и надпочечниках. В сердце наблюдалось ингибирование, в мышцах — активация. Особенности регуляции гликолиза ниже ФДФ требуют дальнейшего изучения.

Следует обратить внимание на такие высокоспециализированные органы, как мозг и надпочечники. В мозге гликолиз и гликогенолиз не изменялись на всех субстратах ни при каких функциональных состояниях организма. Вероятно, наличие гематоэнцефалического барьера препятствует реализации эндокринных механизмов регуляции в условиях стресса. Совершенно необычно ведут себя надпочечники. Скорость гликолиза и гликогенолиза здесь в состоянии стресса возрастала на любых субстратах. Это указывает на активацию гексокиназы, фосфорилазы и фосфофруктокиназы. Их активация в надпочечниках совершенно необходима в условиях усиления стероидогенеза в организме, находящемся в состоянии стресса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при функциональном напряжении организма состояние ключевых ферментов гликолиза и гликогенолиза существенно изменяется по отношению к состоянию физиологического покоя. Это касается преимущественно ферментов, находящихся в гликолитической цепи выше ФДФ, т.е. фосфофруктокиназы, гексокиназы и фосфорилазы. Их активность в различных органах изменяется по-разному в зависимости от функциональной специализации. Аналогичные изменения получены нами ранее у кроликов при действии на них чрезвычайных раздражителей (Панин, 1975).

Таким образом, в условиях стресса гликолиз либо не изменялся (мозг), либо ингибировался (печень, мышцы, сердце), либо активировался (надпочечники). Обнаруженные межорганные различия целесообразны и связаны со спецификой выполняемых функций, обеспечивающих в целом достижение резистентности организма. Фа-



зовых изменений во всех органах, кроме печени, не выявлено. В печени активация в начальный период действия чрезвычайного раздражителя сменялась ингибированием в дальнейшем. В сердечной мышце гликогенолиз ингибировался так же, как и гликолиз. В скелетной мускулатуре под влиянием физической нагрузки гликогенолиз всегда увеличивался. Активация гликогенолиза наблюдалась и в надпочечниках.

Гексокиназа и ФФК входят в так называемые футильные циклы. Снижение их активности создает предпосылки для усиления гликонеогенеза. Однако этот процесс возможен только в печени и почках. Уменьшение активности ФФК в мышцах и сердце, возможно, не имеет какого-либо биологического смысла. Чем обусловлены эти сложные изменения анаэробных окислительных процессов при стрессе?

Изменение гликолиза и гликогенолиза в различных тканях организма при воспроизведении гормональных сдвигов, характерных для стрессовых состояний. Для состояния выраженного функционального напряжения организма типично увеличение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов при одновременном снижении продукции инсулина (Панин, 1978). В связи с этим изменение гликолиза и гликогенолиза в различных тканях с разными субстратами изучалось на экспериментальных животных (кроликах), которым на фоне дитизинового диабета вводился гидрокортизон с адреналином. Полученные результаты показали, что при моделировании гормонального фона стрессовых состояний отмечаются те же изменения активности ключевых ферментов гликолиза и гликогенолиза, что и в организме под влиянием чрезвычайных раздражителей (табл. 12). Так, в печени выявлено снижение скорости анаэробного окисления углеводов, связанное с ингибированием активности гексокиназы и фосфорилазы. Наблюдалась выраженная тенденция к уменьшению скорости образования лактата из Г-6-Ф. Ингибирование гликолиза и гликогенолиза на всех субстратах зарегистрировано в сердце. Отмечено снижение скорости гликолиза в почках, гликогенолиза — в мышцах, скорости образования лактата на Г-6-Ф — в мышцах, на ФДФ — в почках. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ослабление активности гексокиназы, фосфорилазы и фосфофруктокиназы в различных тканях организма при действии на него повреждающих факторов ответственны вышеуказанные эндокринные механизмы.

Изменение гликонеогенеза под влиянием стрессовых факторов. Процессы гликонеогенеза играют чрезвычайно важную роль в поддержании углеводного гомеостаза в организме как в состоянии физиологического покоя, так и при действии на него чрезвычайных раздражителей. Синтез глюкозы *de novo* из неуглеводных субстратов (пирувата, лактата, глюконогенных аминокислот и т.д.) осуществляется только в печени и почках и не протекает в других органах, например в мозге, мышцах, сердце. Это связано с тем, что ключевой фермент гликонеогенеза — фосфоэнолпируваткарбоксиаза



Таблица 12

Изменение скорости образования лактата в различных тканях с различными субстратами у кроликов при воспроизведении у них гормональных сдвигов, характерных для стрессовых состояний

Субстрат	Контроль	Опыт.
<b>Печень</b>		
Глюкоза	$7,5 \pm 0,4$ (13)	$3,75 \pm 0,38$ (11)*
Гликоген	$9,86 \pm 0,5$ (12)	$5,84 \pm 0,73$ (10)*
Г-6-Ф	$12,4 \pm 1,2$ (14)	$10,2 \pm 0,58$ (12)
Ф-1,6-диф	$13,0 \pm 0,48$ (14)	$11,6 \pm 0,89$ (11)
<b>Почка</b>		
Глюкоза	$3,7 \pm 0,34$ (11)	$2,5 \pm 0,19$ (12)*
Гликоген	$5,5 \pm 0,61$ (12)	$6,0 \pm 0,44$ (11)
Г-6-Ф	$17,2 \pm 1,9$ (13)	$14,1 \pm 0,98$ (12)
Ф-1,6-диф	$16,8 \pm 1,09$ (12)	$13,6 \pm 1,0$ (12)*
<b>Сердце</b>		
Глюкоза	$29,5 \pm 1,8$ (13)	$13,8 \pm 1,4$ (10)*
Гликоген	$40,6 \pm 4,1$ (13)	$23,6 \pm 2,5$ (10)*
Г-6-Ф	$50,0 \pm 4,1$ (13)	$28,2 \pm 2,9$ (10)*
Ф-1,6-диф	$52,2 \pm 2,6$ (12)	$32,4 \pm 3,7$ (10)*
<b>Мышца</b>		
Глюкоза	$24,2 \pm 1,7$ (10)	$24,6 \pm 1,8$ (11)
Гликоген	$77,6 \pm 6,1$ (11)	$51,5 \pm 3,8$ (11)*
Г-6-Ф	$87,6 \pm 7,3$ (10)	$63,9 \pm 4,2$ (11)*
Ф-1,6-диф	$69,8 \pm 5,5$ (10)	$58,1 \pm 4,4$ (11)

(ФЭПКК) присутствует только в этих двух органах. В условиях физиологического комфорта гликонеогенез выполняет функции, связанные с обменом аминокислот, поступающих из желудочно-кишечного тракта, с восстановлением запасов гликогена в печени и с поддержанием кислотно-щелочного равновесия в крови (Шапот, Блинов, 1975). В условиях стресса роль гликонеогенеза в поддержании углеводного гомеостаза возрастает. При голодании, когда со-



держание гликогена в печени резко снижается, гликонеогенез становится единственным источником углеводов в организме.

Гликонеогенез рассматривают как обращение гликолиза; все ферменты которого, за исключением трех, катализируют обратимые реакции. Гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируваткиназа катализируют необратимые по термодинамическим причинам реакции. В связи с этим в данных звеньях работают обходные ферменты: глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза и ФЭПКК. Они играют роль ключевых и вместе с соответствующими ферментами гликолиза образуют так называемые футильные циклы. Состояние последних и определяет, в каком направлении сдвинут "нетто-ток" суммарного процесса (Сельков, 1978). Мы уже отмечали, что при стрессе в фазу резистентности ключевые ферменты гликолиза ингибируются. Используя реконструированную систему, нам не удалось наблюдать ингибирование гликолиза ниже ФДФ в различных моделях *in vivo* и *in vitro*. По-видимому, пируваткиназа в интактных клетках печени ингибируется по аллостерическому типу каким-то метаболитом, концентрация которого в среде инкубации достаточно низка.

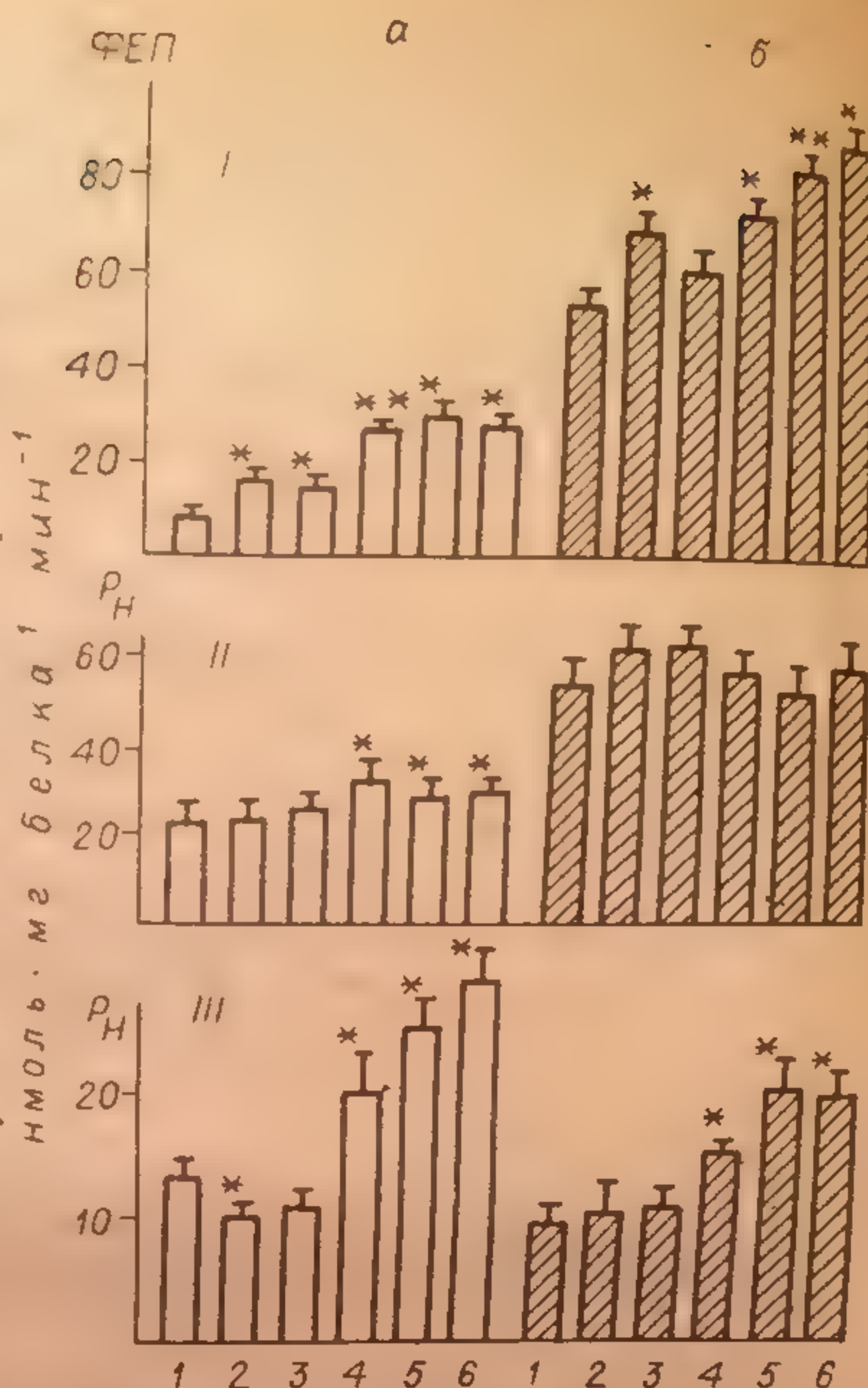
Изменение активности ключевых ферментов гликогеногенеза при стрессе рассмотрим с позиций оценки их как единого ферментативного ансамбля, определяющего скорость новообразования глюкозы в печени и почках. Исследования проводили на белых крысах линии Вистар, которых подразделили на шесть серий: 1 – контрольные животные; 2 – голодание 3 сут; 3 – плавание в аквариуме с грузом, составляющим 4% от массы тела животного, 3,5 ч при температуре воды 32°С; 4 – иммобилизация в плексигласовой камере 4 ч; 5 – плавание после голодания; 6 – иммобилизация после голодания.

Показано, что исходная активность ФЭПКК в 4 – 5 раз, а ФДФазы в 2 – 3 раза выше в коре почек, чем в печени. Удельная активность Г-6-Фазы в обоих органах практически одинакова. Под влиянием стрессовых факторов наиболее выраженные изменения активности обнаружены у "фланговых" ферментов гликонеогенеза – ФЭПКК и Г-6-Фазы. Активность ФДФазы не изменялась. Незначительное (достоверное) повышение наблюдалось только в печени при таких субэкстремальных состояниях, как голодание, а также иммобилизация и интенсивная физическая нагрузка на фоне голодания (рис. 4). Высокая исходная активность и слабая вариабельность активности этого фермента свидетельствуют о том, что он не лимитирует скорости процесса в целом. Наиболее чувствительной к действию чрезвычайных раздражителей оказалась ФЭПКК печени. Достоверное повышение активности этого фермента отмечалось уже при таких воздействиях, как иммобилизация и интенсивная физическая нагрузка. В последнем случае активность фермента повышалась и в коре почек. Полученные данные свидетельствуют о том, что из трех ферментов гликонеогенеза роль лимитирующего играет ФЭПКК. Непродолжительный период воздействия (4 –



Рис. 4. Изменение активности ключевых ферментов гликонеогенеза печени и почек крыс при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов ( $37^{\circ}\text{C}$ ).

Активность: I – ФЭПКК, II – ФДФазы, III – Г-6-Фазы; а – ферменты печени; б – ферменты почки; 1 – контроль; 2 – плавание; 3 – иммобилизация; 4 – голодание; 5 – голодание + плавание; 6 – голодание + иммобилизация. Число животных в каждом опыте от 9 до 15. \*  $P < 0,05$  по сравнению с контролем; \*\*  $P < 0,05$  по сравнению с предыдущим состоянием.



часовая иммобилизация) указывает на то, что повышение активности этого фермента в данном состоянии, скорее всего, связано с какими-то аллостерическими механизмами или с регуляцией по принципу "фосфорилирование-дефосфорилирование", а не с индукцией ферментного белка *de novo*. Более выраженное усиление активности ФЭПКК в условиях 3-суточного голодания, а также комбинации этого воздействия с иммобилизацией и интенсивной физической нагрузкой позволяет думать, что при этих состояниях действуют оба механизма.

Повышение активности ФЭПКК, отсутствие изменений активности ФДФазы, снижение активности Г-6-Фазы в печени в процессе иммобилизации и интенсивной физической работы говорят о значительной вариабельности регуляции всех трех ключевых ферментов гликонеогенеза. Однонаправленный характер изменений активности (повышение) наблюдался только при голодании, иммобилизации и интенсивной физической работе на фоне голодания. Однако процент увеличения активности у всех трех ферментов был разный, наиболее значительный – у ФЭПКК. В коре почек однонаправленный характер изменений активности наблюдался только у ФЭПКК и Г-6-Фазы. Активность ФДФазы не изменялась. Полученные данные показывают отсутствие синхронных изменений всех трех ферментов и ставят под сомнение существование общего оперона



с единым механизмом регуляции синтеза ФЭПКК, ФДФазы и Г-6-Фазы. Не вызывает сомнения факт, что ключевые ферменты гликонеогенеза несут разную функциональную нагрузку и должны иметь свои механизмы регуляции. Если ФЭПКК является одним из начальных ферментов гликонеогенеза и определяет скорость образования глюкозы *de novo* в организме, то Г-6-Фаза — конечный фермент двух метаболических путей: гликонеогенеза, с одной стороны, образования глюкозы из гликогена — с другой.

Регуляция активности ключевых ферментов гликонеогенеза в организме в значительной степени определяется изменением содержания глюкокортикоидов в крови и цАМФ в соответствующих тканях. Молекулярные механизмы гормональной регуляции гликонеогенеза до сих пор не ясны. В наших исследованиях обращает на себя внимание широкая вариабельность концентрации 11-ОКС в крови и значительно меньшая вариабельность концентрации цАМФ в печени и почках при различных субэкстремальных и экстремальных состояниях (табл. 13). Например, при 3-суточном голодании концентрация 11-ОКС в сыворотке крови крыс была достоверно выше, в то время как концентрация цАМФ в печени и почках практически не отличалась от контроля. В данном случае целесообразно говорить о стероидной индукции, по крайней мере, ФЭПКК в печени, не зависимой от цАМФ. При интенсивной физической нагрузке, продолжительностью 4 ч, концентрация глюкокортикоидов в сыворотке крови вдвое выше, чем при голодании, значительно выше и концентрация цАМФ в печени и почках. Вероятно, здесь активируется ФЭПКК, опосредованно через цАМФ. В таких состояниях, как плавание после голодания, очевидно, действуют оба механизма регуляции активности ФЭПКК. Более подробно на этих механизмах остановимся при рассмотрении формирования "структурного следа адаптации" (см. ч. II, гл. 3, 4).

Представляют интерес работы о роли ацидоза в регуляции активности ключевых ферментов гликонеогенеза в почках (Lynedjian *et al.*, 1975). Повышение содержания кетоновых тел, например, отмечалось нами при голодании (Панин, 1978), повышение лактата — при физической нагрузке (Панин и др., 1979). Все это создает предпосылки для усиления гликонеогенеза в почках в условиях стресса. Сочетанная работа двух органов (печени и почек) надежно стабилизирует уровень сахара в крови в условиях стресса; при этом печень выполняет роль основного адаптивного органа, в то время как почки подключаются, вероятно, как компенсаторный орган только в критических ситуациях (продолжительное голодание, сочетание голодания с физической нагрузкой или иммобилизацией и т. д.).

Изменение показателей липидного обмена при стрессе. Известно, что при действии на организм чрезвычайных раздражителей количество совершаемой в нем работы возрастает. Однако для многих субэкстремальных и экстремальных состояний (голодание, облучение, нанесение болевого раздражения и др.) показано, что со-



Таблица 13

Изменение некоторых биохимических показателей в крови и тканях крыс при действии на организм суб-экстремальных факторов,  $M \pm m$

Условие опыта	Лактат (n=10)	Глюкоза (n=10)	11-ОКС, мкг/100 мл (n=10)	цАМФ, нмоль/г ткани	
	мг/ 100 мл			печень (n=8)	кора почки (n=8)
Контроль	20,6 ± 1,0	86,6 ± 5,7	20,9 ± 2,5	2,05 ± 0,52	1,51 ± 0,06
Плавание	31,2 ± 2,9*	99,3 ± 5,6	60,3 ± 2,1*	2,68 ± 0,38	2,67 ± 0,42*
Иммобилизация	21,2 ± 2,3	88,7 ± 4,2	24,7 ± 3,1	2,47 ± 0,32	1,54 ± 0,08
Голодание	18,4 ± 1,4	88,7 ± 5,2	31,8 ± 2,3*	2,12 ± 0,28	1,49 ± 0,08
Плавание после голодания	20,8 ± 1,7	83,7 ± 3,1	65,5 ± 3,9*	2,70 ± 0,36	1,83 ± 0,21
Примечание	* - P < 0,05				

Примечание. \* -  $P < 0,05$  по сравнению с контролем; n - число опытов.



держание АТФ в тканях существенно не изменяется (Воскобойников, 1968, 1970). Отсюда следует, что наблюдаемое в стадии резистентности ингибирование углеводного обмена на уровне гликолиза и гликогенолиза компенсируется за счет окисления жиров, которые транспортируются в ткани в виде СЖК, триглицеридов и липопроотеидов. Изменение липидного спектра сыворотки крови нами оценивалось в разных состояниях: при голодании, интенсивной физической нагрузке, "транспортном стрессе". Содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в крови у крыс определяли при голодании продолжительностью 48, 72, 96–120 ч, при плавании после голодания, а также при плавании без груза и с грузом. Изменение липопротеидного спектра сыворотки крови изучали в условиях физического напряжения. Влияние транспортного стресса на показатели липидного обмена в крови исследовали на животных, которые совершали перелет по маршруту Новосибирск – пос. Алыкель (п-сз Таймыр, 76° с. ш.). Эксперимент продолжался месяц. Через равные интервалы времени (5 сут) забивали по 7–10 крыс и в сыворотке крови определяли показатели липидного обмена. Приводим некоторые из полученных результатов (рис. 5).

Транспортировка животных в обеих группах приводила к увеличению в крови общих липидов и триглицеридов. Достоверно повышалось содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП. Количество СЖК на 3–и сутки уменьшалось, затем возрастало и через 10 сут было больше исходного уровня. Постепенно все исследуемые показатели приближались к норме. Анализ эндокринных изме-

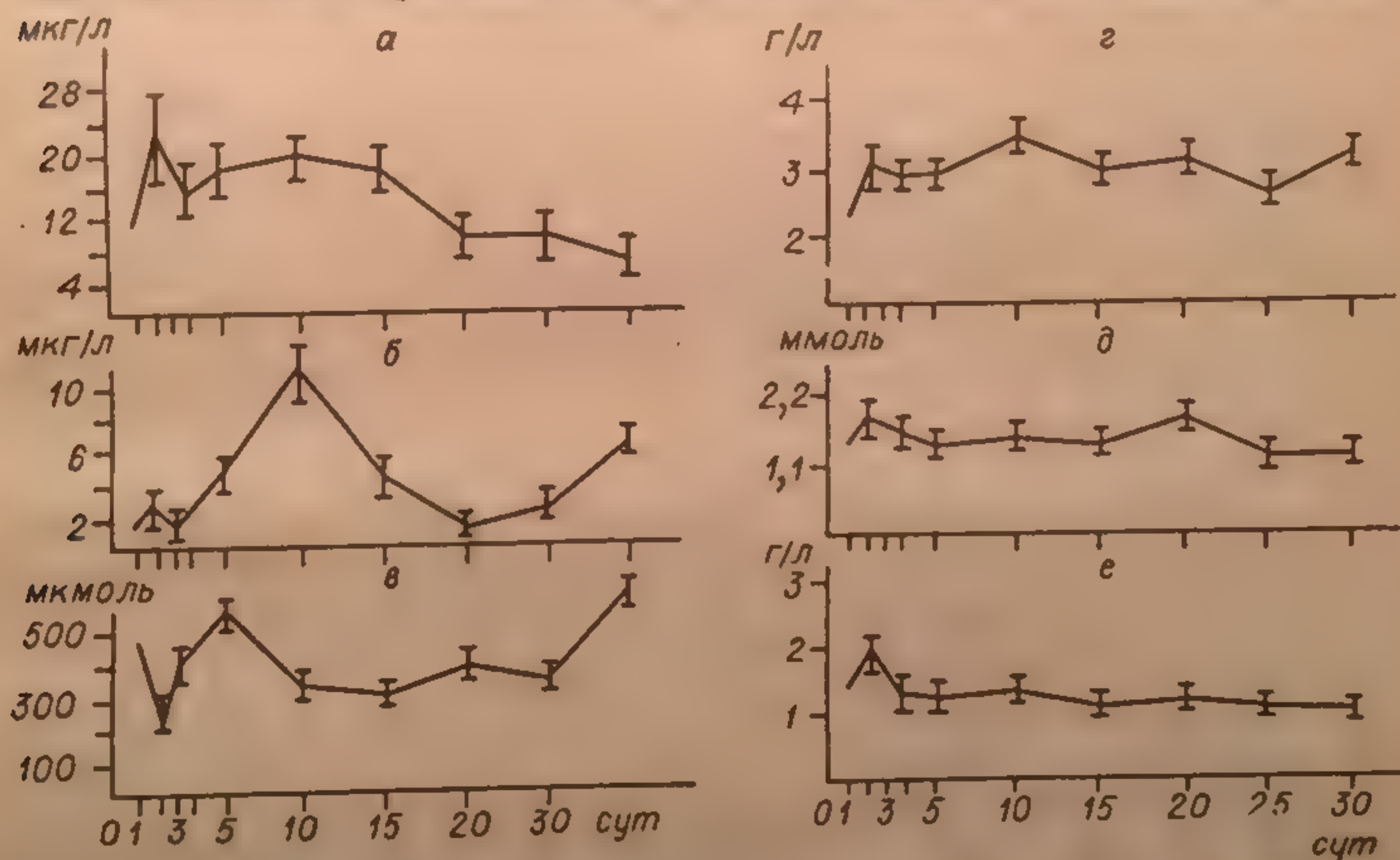


Рис. 5. Биохимические показатели крови у крыс в динамике после перелета в высокие широты.

а – 11-ОКС; б – адреналин крови; в – СЖК крови; г – общие липиды; д – триглицериды; е – ЛПНП и ЛПОНП.



нений позволил выделить три фазы, соответствующие представлениям Г. Селье о развитии общего адаптационного синдрома. Первая фаза (1-е сутки) отвечала стадии тревоги. Она характеризовалась срочной мобилизацией катехоламинов и глюкокортикоидов в ответ на перелет. Затем наступала фаза резистентности: осуществлялась функциональная перестройка надпочечников и стойко повышался уровень адаптивных гормонов в крови (катехоламинов и глюкокортикоидов). Фаза восстановления указанных показателей наблюдалась лишь на 20-25-е сутки. Здесь кроме транспортного стресса дополнительными раздражителями были необычные для экспериментальных животных экологические факторы: магнитное поле Земли, фотопериодизм, низкие температуры окружающей среды, действующие в условиях биотрона по механизму сигнальных раздражителей.

Важнейшим источником СЖК для мышечных тканей служат ЛПОНП. При таких состояниях, как голодание, плавание в аквариуме без груза, возрастает концентрация в крови суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП. Плавание после голодания, напротив, приводило к снижению содержания этой фракции в сыворотке крови, что объяснялось активной утилизацией ЛПОНП работающими мышцами. Аналогичный эффект можно было наблюдать при плавании животных с грузом. Интенсивная физическая нагрузка не повышает, а значительно уменьшает накопление фракции ЛП в крови. Эти изменения обусловлены тем, что при физической нагрузке усиливается активность липопротеиновой липазы, локализованной на поверхности эндотелия капилляров мышечной ткани. Активация тем значительнее, чем выше физическая нагрузка. Данное обстоятельство приводит к тому, что при физической нагрузке всегда происходит сдвиг липопротеидного спектра крови в сторону относительного увеличения ЛПВП (Панин, 1978). На возможность трансформации ЛПОНП в ЛПВП в кровяном русле указывают другие авторы (Rachmilewitz e.a., 1972). Роль липидов в энергетике организма в условиях стресса возрастает. Энергетический обмен переключается с "углеводного" типа на "липидный". Это отражается и в перестройке дыхательной цепи в митохондриях.

Изменение окислительных процессов в организме в условиях стресса. Соотношение анаэробных и аэробных процессов окисления в организме более подробно изучено при голодании. Показано, что торможение окисления глюкозы по пути Эмбден-Мейергофа приводит к снижению содержания пировиноградной и молочной кислот в печени голодающих крыс (Krebs, 1966), тормозит скорость образования ацетил-КоА из углеводов. Несмотря на это, концентрация ацетил-КоА более чем вдвое превышает концентрацию соответствующего продукта в печени сытых животных (Bortz, Lynen, 1963). Это объясняется двумя моментами: во-первых, тормозится окисление ацетата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в цикле Кребса (Masoro, Felts, 1959), во-вторых, увеличивается образование ацетил-КоА из жирных кислот в связи с усилением их распада и по-



давлением синтеза (Catravas, Anker, 1958; Placer, Slabochova, 1964). Торможение окисления ацетата в цикле Кребса обусловлено также несколькими причинами, из которых наиболее важная — уменьшение концентрации оксалоацетата в результате активного использования его в процессах гликонеогенеза (Ильин, Усатенко, 1965) и, по-видимому, угнетения активности конденсирующего энзима. О торможении цикла Кребса свидетельствуют снижение содержания цитрата в печени голодающих крыс (Lynen, 1967) и ослабление активности некоторых ферментов, например сукцинатдегидрогеназы (Покровский и др., 1968). Однако последний факт предыдущие авторы наблюдали при длительном голодании (до 8 сут), которое сопровождалось потерей 45% белка в печени. Непродолжительное, до 60 ч, голодание при умеренном снижении белка в печени существенно не изменяло активности дегидрогеназ изолимонной и яблочной кислот. Не изменялась и активность лактатдегидрогеназы. Активность глутаматдегидрогеназы уменьшалась (Mortelli, Grassellini, 1961). Анализ литературных данных позволяет думать, что наиболее существенная причина, обуславливающая торможение цикла Кребса, — угнетение образования цитрата.

Состояние окислительных ферментов при голодании изучено крайне слабо. Отмечается некоторое усиление дыхания на выделенных митохондриях, снижение отношения АДФ/О при окислении различных субстратов цикла Кребса, свидетельствующее о разобщении окислительных процессов, и набухание. Известно, что все три характеристики связаны между собой, однако мы еще очень мало знаем о механизмах перестройки дыхательной цепи при стрессе. Митохондрии — это те структуры клетки, которые чутко реагируют на изменение метаболизма в связи с действием на организм чрезвычайных раздражителей. Одно из проявлений неспецифической реакции митохондрий на внешнее воздействие — набухание. Это отражается не только в снижении оптической плотности суспензии митохондрий, но и в увеличении легкой фракции при одновременном снижении тяжелой (рис. 6, а). Если патогенный фактор действует непрерывно, то набухание носит низкоамплитудный характер и обратимо. В некоторых случаях, например при гипотермии у голубей, усиливающей нефосфорилирующее окисление, обнаружить изменения в ультраструктуре митохондрий не удастся. Мы полагаем, что умеренное набухание следует рассматривать не как повреждение структуры, а как адаптационный механизм, приспособляющий митохондрии к изменениям внутриклеточного метаболизма. При голодании набухание их нередко носит необратимый характер. Причиной этого может быть значительное увеличение жиромобилизующего эффекта, приводящего к повышению в крови и тканях содержания различных липидов. В литературе хорошо известен факт, что жирные кислоты способствуют набуханию митохондрий, причем более активны не сами СЖК, а их ацильные производные. Влияние липопротеидов и апопротеидов на набухание митохондрий представлено на рис. 6, б.



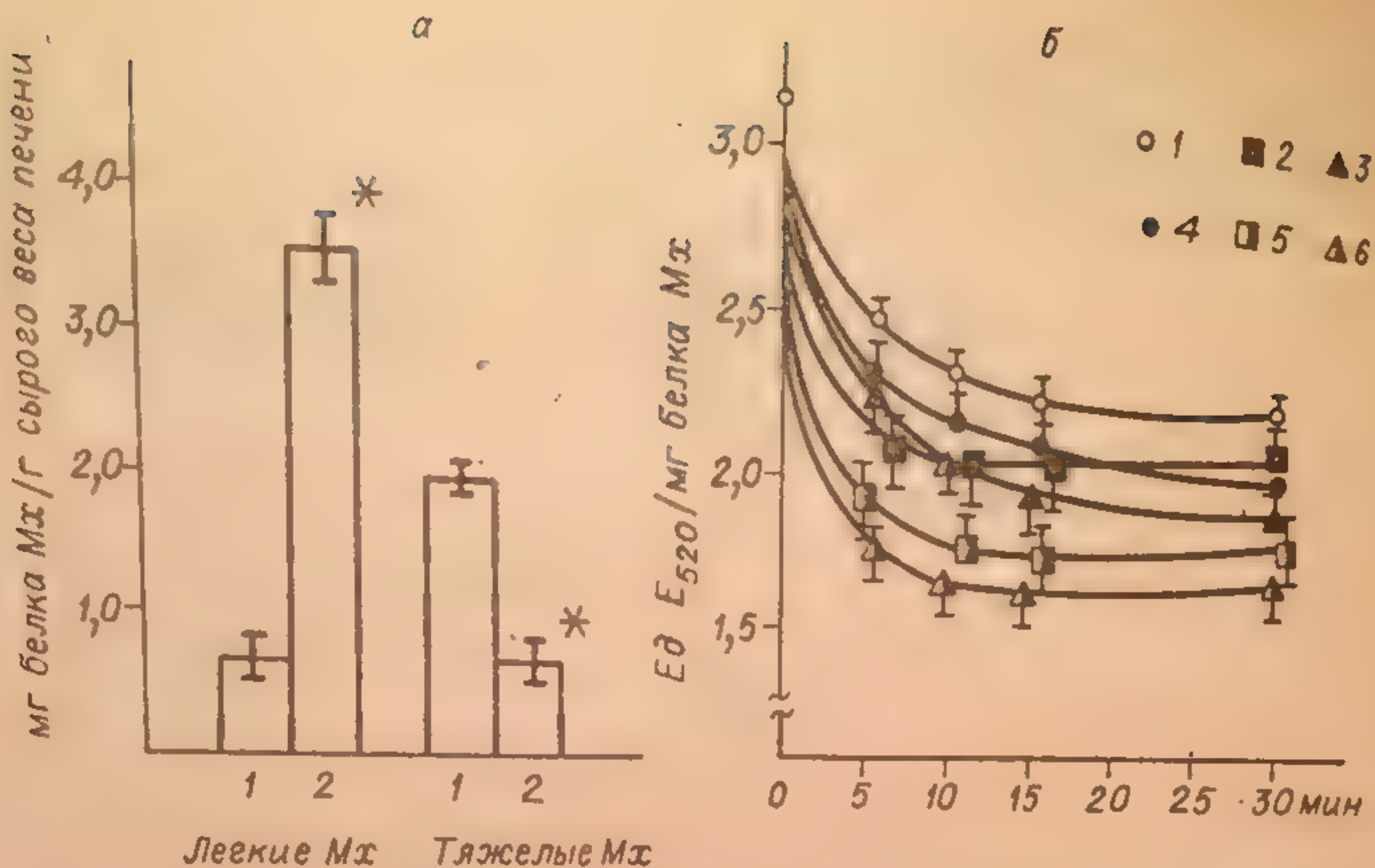


Рис. 6. Регуляция набухания митохондрий в условиях стресса.

а — влияние голодания на перераспределение митохондрий печени крыс между "легкой" и "тяжелой" фракциями: 1 — контроль ( $n=5$ ); 2 — голодание 72 ч ( $n=5$ ); б — влияние апопротеинов различного класса и дб-цАМФ на набухание изолированных митохондрий печени крыс ( $n=8$ ).

1 — без добавок; 2,3 — апо-ЛПВП и апо-ЛПОНП, 46 мкг/мг белка Мх; 4 — дб-цАМФ ( $10^{-6}$ М); 5 — дб-цАМФ+ апо-ЛПВП; 6 — дб-цАМФ+ апо-ЛПОНП.

Митохондрии печени могут синтезировать жирные кислоты. В присутствии цитрата или изоцитрата скорость синтеза максимальная. Показано, что митохондрии печени также активно окисляют СЖК с различной длиной углеродной цепи, митохондрии почек и сердца предпочитают окислять жирные кислоты со средней и короткой углеродной цепью. Карнитин стимулировал окисление СЖК с длинной углеродной цепью во всех тканях (Bode, Klingenberg, 1965). Соотношение синтеза и распада жирных кислот зависит от ряда условий, например от значения показателя НАДФ/НАДФ Н. В печени при голодании он повышается. Напротив, отношение НАД/НАД·Н снижается. Это связано с тем, что в данном состоянии усиливается распад жирных кислот. Однако может быть и обратная ситуация, когда уменьшение отношения НАД/НАД·Н сопряжено с возрастанием синтеза, а повышение — с увеличением распада жирных кислот (Whereat, Orishima, 1969).

Интересны в этом отношении электронно-микроскопические исследования тканей голодающих морских свинок, проведенные Дж. Палладом (1962). Ему удалось наблюдать жировые включения в мышечных волокнах сердца, диафрагмы, в клетках паренхимы печени, в эпителии нефронов, в экзокринных клетках поджелудочной желе-



43  
46  
зы, тесно связанные с митохондриями. Последние окружали жировые включения в виде полукольца или замкнутого кольца. Наружная мембрана митохондрий в области контакта с жировой каплей нередко "стиралась". Физиологическая роль митохондриально-липидных комплексов осталась неясной, однако, вероятнее всего, они отражают результат приспособления митохондрий к непосредственному использованию жирных кислот, а возможно, и триглицеридов как источников энергии. Напомним, что при голодании запасы углеводов в печени быстро исчезают и жиры становятся основным энергетическим материалом. Показано, что митохондрии печени в отсутствие оксалоацетата почти количественно окисляют жирные кислоты до ацетоацетата (Lehninger, 1946). Способность митохондрий окислять жирные кислоты обнаружена в печени (Skrede, Bremer, 1965), мышцах (Dvorakova e.a., 1970), мозге (Beattie, Basford, 1966) и других органах.

В митохондриях протекают перекисные и свободнорадикальные процессы, которые определяют некоторый всегда регистрируемый уровень гидроперекисей. Считают, что он необходим для нормального функционирования сопряженной дыхательной цепи (Миронова и др., 1977). Указывается на участие пероксидазных систем в процессах синтеза АТФ. Установлено, что пероксидазная активность митохондрий связана с фракцией олигомицинчувствительной АТФазы, в то время как с фракцией растворимой АТФазы (фактор  $F_1$ ) связано негемовое железо, способное катализировать образование перекисей (Владимиров и др., 1972).

В местах своего образования перекиси создают протонофорные участки, необходимые для работы АТФазы (Антонов и др., 1973). Антиоксиданты различного типа снижают активность выделенной АТФазы (Миронова и др., 1977). Это согласуется с ранее полученными фактами, свидетельствующими о том, что железохелатирующие агенты ингибируют АТФазную активность митохондрий и растворимую АТФазу (Phels e.a., 1975). В последнее время в митохондриальных мембранах идентифицирован целый ряд железосерных компонентов, как входящих, так и не входящих в состав дыхательной цепи (Beinert, 1976). Среди них интерес представляет новый недавно открытый железосерный центр — компонент начальных этапов пути  $\beta$ -окисления жирных кислот (Ruzicka e. a., 1975, 1979), который может играть важную роль в механизме окислительного фосфорилирования. На возможную роль перекисей, свободнорадикальных процессов и железосерных центров дыхательной цепи в механизме генерации АТФ в клетке указывают многие авторы (Манойлов и др., 1966; Бржевская и др., 1967).

Как изменяется перекисное окисление липидов и какова его роль в окислительных процессах в условиях стресса? Из представленного материала следует, что интенсивная физическая нагрузка и голодание значительно увеличивали в митохондриях печени содержание гидроперекисей липидов: контроль —  $0,154 \pm 0,01$ ; голодание 72 ч —  $0,263 \pm 0,02$ , плавание 3,5 ч —  $0,204 \pm 0,01$  нмольМДА на 1 мг белка митохондрии за 10 мин ( $P < 0,05$ ).



Таблица 14.

Образование гидроперекисей липидов в митохондриях печени конт

Исходная концентрация МДА	Субстрат окис- ления	Условия	
		Состояние 4	Состояние 3
Контроль			
	Сукцинат	$0,266 \pm 0,02$ (7)	$0,281 \pm 0,34$ (7)
$0,219 \pm 0,015$ (24)	$\alpha$ -кетоглутарат	$0,356 \pm 0,032$ (9)	$0,377 \pm 0,032$ (9)
	Пальмитоил- карнитин	$0,273 \pm 0,033$ (7)	$0,288 \pm 0,052$ (5)
Голодание			
	Сукцинат	$0,416 \pm 0,039^{**}$ (9)	$0,440 \pm 0,044^{**}$ (9)
	$\alpha$ -кетоглутарат	$0,480 \pm 0,035^{**}$ (6)	$0,508 \pm 0,056^{*}$ (5)
$0,392 \pm 0,039$ (17)	Пальмитоил - карнитин	$0,492 \pm 0,03^{*}$ (8)	$0,520 \pm 0,07^{*}$ (7)

Примечание. МДА — малоновый диальдегид; БГК — бенз к соответствующему контролю интактных животных.

Дыхание митохондрий в метаболическом состоянии 4 приводило к незначительному увеличению гидроперекисей липидов при окислении сукцината,  $\alpha$ -кетоглутарата и пальмитоил-карнитина как в норме, так и при голодании (табл. 14). В условиях наивысшей фосфорилирующей активности (метаболическое состояние 3) образование гидроперекисей липидов было максимальным у контрольных и голодающих животных. Наибольшим оно оказалось при окислении  $\alpha$ -кетоглутарата у контрольных животных,  $\alpha$ -кетоглутарата и пальмитоил-карнитина — у голодавших по сравнению с исходным уровнем. Антимитин А полностью подавлял дыхание митохондрий и одновременно тормозил образование гидроперекисей липидов на всех трех субстратах как у интактных, так и у голодавших животных (см. табл. 14). Бензгидроксамовая кислота, оказывая хелатирующий эффект на негемовое железо митохондрий, полностью подавляла этот процесс у голодавших животных и резко снижала у интактных. Считается, что бензгидроксамовая кислота не проникает через внутреннюю митохондриальную мембрану (Schäfer et al., 1971). Менее выраженным эффектом

рольных и голодавших животных,  $M \pm m$ , нмоль/мг белка  $M \times 10$  мин. инкубации

Антимитин А	БГК	Антимитин А + БГК
$0,215 \pm 0,011$ (7)	$0,240 \pm 0,020$ (8)	$0,199 \pm 0,016$ (8)
$0,232 \pm 0,027$ (8)	$0,288 \pm 0,032$ (7)	$0,206 \pm 0,016$ (7)
$0,244 \pm 0,026$ (7)	$0,243 \pm 0,033$ (6)	$0,208 \pm 0,026$ (8)
$0,344 \pm 0,056^{*}$ (7)	$0,399 \pm 0,63^{*}$ (7)	$0,389 \pm 0,036^{**}$ (8)
$0,377 \pm 0,05^{*}$ (5)	$0,399 \pm 0,051$ (5)	$0,379 \pm 0,056^{*}$ (5)
$0,420 \pm 0,57^{**}$ (7)	$0,382 \pm 0,044^{*}$ (8)	$0,399 \pm 0,044^{*}$ (7)

гидроксамовая кислота. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$  по отношению

копление гидроперекисей в митохондриях печени интактных животных, вероятно, свидетельствует о том же. При набухании митохондрий в условиях голодания доступность негемового железа для хелатирующего влияния бензгидроксамовой кислоты оказалась более выраженной. Совместная добавка антимитина А и бензгидроксамовой кислоты полностью блокировала образование гидроперекисей липидов в митохондриях печени интактных и голодавших животных на всех трех субстратах (см. табл. 14). По-видимому, негемовое железо является местом формирования супероксидного радикала кислорода, который, окисляя непредельные жирные кислоты, приводит к образованию гидроперекисей.

Полученные результаты показывают, что в митохондриях существует механизм, в котором дыхание, фосфорилирование и синтез перекисей тесно связаны. Поскольку использованный нами метод определения интенсивности перекисного окисления жирных кислот малоновому диальдегиду точно отражает активность изучаемого процесса в изолированных системах (Владимиров и др., 1972), можно считать, что



Таблица 14

Образование гидроперекисей липидов в митохондриях печени конт

Исходная концентрация МДА	Субстрат окис- ления	Условия	
		Состояние 4	Состояние 3
Контроль			
	Сукцинат	$0,266 \pm 0,02$ (7)	$0,281 \pm 0,34$ (7)
$0,219 \pm 0,015$ (24)	$\alpha$ -кетоглутарат	$0,356 \pm 0,032$ (9)	$0,377 \pm 0,032$ (9)
	Пальмитоил- карнитин	$0,273 \pm 0,033$ (7)	$0,288 \pm 0,052$ (5)
Голодание			
	Сукцинат	$0,416 \pm 0,039^{**}$ (9)	$0,440 \pm 0,044^{**}$ (9)
	$\alpha$ -кетоглутарат	$0,480 \pm 0,035^{**}$ (6)	$0,508 \pm 0,056^{**}$ (5)
$0,392 \pm 0,039$ (17)	Пальмитоил - карнитин	$0,492 \pm 0,03^{*}$ (8)	$0,520 \pm 0,07^{*}$ (7)

Примечание. МДА - малоновый диальдегид; БГК - бенз к соответствующему контролю интактных животных.

Дыхание митохондрий в метаболическом состоянии 4 приводило к незначительному увеличению гидроперекисей липидов при окислении сукцината,  $\alpha$ -кетоглутарата и пальмитоил-карнитина как в норме, так и при голодании (табл. 14). В условиях наивысшей фосфорилирующей активности (метаболическое состояние 3) образование гидроперекисей липидов было максимальным у контрольных и голодающих животных. Наибольшим оно оказалось при окислении  $\alpha$ -кетоглутарата у контрольных животных,  $\alpha$ -кетоглутарата и пальмитоил-карнитина - у голодавших по сравнению с исходным уровнем. Антимисин А полностью подавлял дыхание митохондрий и одновременно тормозил образование гидроперекисей липидов на всех трех субстратах как у интактных, так и у голодавших животных (см. табл. 14). Бензгидроксамовая кислота, оказывая хелатирующий эффект на негемовое железо митохондрий, полностью подавляла этот процесс у голодавших животных и резко снижала у интактных. Считается, что бензгидроксамовая кислота не проникает через внутреннюю митохондриальную мембрану (Schonbaum e.a., 1971). Менее выраженный ингибирующий эффект ее на на-



рольных и голодавших животных,  $M \pm m$ , нмоль/мг белка  $M \times 10$  мин.  
инкубации

Антимицин А	БГК	Антимицин А + + БГК
$0,215 \pm 0,011$ (7)	$0,240 \pm 0,020$ (8)	$0,199 \pm 0,016$ (8)
$0,232 \pm 0,027$ (8)	$0,288 \pm 0,032$ (7)	$0,206 \pm 0,016$ (7)
$0,244 \pm 0,026$ (7)	$0,243 \pm 0,033$ (6)	$0,208 \pm 0,026$ (8)
$0,344 \pm 0,056^*$ (7)	$0,399 \pm 0,63^*$ (7)	$0,389 \pm 0,036^{**}$ (8)
$0,377 \pm 0,05^*$ (5)	$0,399 \pm 0,051$ (5)	$0,379 \pm 0,056^*$ (5)
$0,420 \pm 0,57^{**}$ (7)	$0,382 \pm 0,044^*$ (8)	$0,399 \pm 0,044^*$ (7)

гидроксамовая кислота. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$  по отношению

копление гидроперекисей в митохондриях печени интактных животных, вероятно, свидетельствует о том же. При набухании митохондрий в условиях голодания доступность негемового железа для хелатирующего влияния бензгидроксамовой кислоты оказалась более выраженной. Совместная добавка антимицина А и бензгидроксамовой кислоты полностью блокировала образование гидроперекисей липидов в митохондриях печени интактных и голодавших животных на всех трех субстратах (см. табл. 14). По-видимому, негемовое железо является местом формирования супероксидного радикала кислорода, который, окисляя непредельные жирные кислоты, приводит к образованию гидроперекисей.

Полученные результаты показывают, что в митохондриях существует механизм, в котором дыхание, фосфорилирование и синтез гидроперекисей тесно связаны. Поскольку использованный нами метод определения интенсивности перекисного окисления жирных кислот по малоновому диальдегиду точно отражает активность изучаемого процесса в изолированных системах (Владимиров и др., 1972), данные, представленные в табл. 14, свидетельствуют о том, что



процессы перекисного окисления значительно активируются в условиях стресса и что интенсивность окисления липидов по перекисному пути зависит не только от функционального состояния митохондрий, но и от типа субстрата. При голодании значительно выше исходный уровень гидроперекисей липидов, наибольшая скорость образования гидроперекисей на пальмитол-карнитине. Это указывает на качественную перестройку дыхательной цепи в условиях стресса. Таким образом, в организме голодавших животных основной источник энергии — жирные кислоты, часть которых может окисляться по перекисному механизму с участием негемового железа. Последний, вероятно, связан с образованием дополнительного количества АТФ. Это может быть единственным разумным объяснением того, что при ингибировании цикла Кребса в связи с дефицитом оксалоацетата в печени при голодании скорость фосфорилирования практически постоянна.

Изменение энергетического обмена у людей в условиях хронического стресса. Хроническое напряжение (стресс) у человека в высоких широтах сопровождается переходом организма на новый уровень гомеостаза. Формируется так называемый "полярный метаболический тип" (Панин, 1978-1980). Для него характерно изменение всех видов обмена веществ: белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. В этом случае достижение резистентности в энергетическом отношении связано с некоторым ингибированием углеводного и усилением липидного обмена. Возрастает также и энергетическая роль белков. В этом легко убедиться, проследив изменение некоторых показателей энергетического обмена у сотрудников 21-й САЭ, зимовавших на ст. Молодежной.

Состояние гликолиза определялось нами в гемолизате эритроцитов в реконструированной системе, включающей все необходимые активаторы и кофакторы в оптимальных концентрациях (Панин, Третьякова, 1978). Для выявления лимитирующих звеньев гликолиза использовались такие субстраты, как глюкоза, Г-6-Ф и ФДФ. В процессе адаптации человека к комплексу климатогеографических факторов Антарктиды скорость гликолиза снижалась на всех трех субстратах (табл. 15). Самой низкой она была на глюкозе. При добавлении Г-6-Ф в среду инкубации скорость гликолиза возрастала. Дополнительного повышения скорости анаэробных процессов на ФДФ не выявлено. Скорость гликолиза в контрольной группе (г. Новосибирск) была значительно выше и ступенчато увеличивалась при переходе от одного субстрата к другому. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у полярников ослаблена активность, по крайней мере, трех ферментов гликолиза, играющих роль ключевых: гексокиназы, фосфофруктокиназы и еще какого-то фермента, идущего в гликолитической цепи ниже ФФК. Возможно, это альдолаза или пируваткиназа. Ответ на этот вопрос требует дальнейших исследований.

Работа проведена нами в мае-июне, т.е. через 1,5-2,0 мес после прибытия полярников в Антарктиду. В августе-сентябре на

Таблица 15  
Скорость гликолиза с различными субстратами у сотрудников 21-й САЭ

Субстрат	Мед.
Глюкоза	3,4

Г-6-Ф

Фруктозо-1,6-дифосфат

тех же людях данна  
скорость гликолиза на  
зывает на дальнейшее  
вестного нам третьего  
вого лимитирующего ф  
рого лимитирующего ф  
играет не ФФК, а од  
сахара в крови у по  
границы, характерны  
Пределы нормальны  
о-толуидиновому ст  
ют 3,3-5,5 мМ. В  
Полученные результ  
для глюкозы. Этот  
ского Севера. Он п  
но и к другим соед  
ния, 1978).

Показатели липид  
рольной группе. Э  
лов, триглицеридо  
некоторых других  
Важный эко  
пературы. Работ  
повышенные тре



Таблица 15

Скорость гликолиза с различными субстратами в эритроцитах у полярников Антарктиды, нмоль субстрата / (мл эр · ч)

Субстрат	Антарктида (22)		Новосибирск (19)
	Май-июнь	Август-сентябрь	Июнь
	1	2	3
Глюкоза	3,47±0,42	2,41±0,19	5,18±0,52
	$P_{3-1,3-2,2-1} < 0,05$		
Г-6-Ф	11,59±0,80	7,83±0,75	14,68±1,13
	$P_{3-1,3-2,2-1} < 0,01$		
Фруктозодифосфат	9,29±0,90	7,31±0,65	18,86±1,06
	$P_{3-1,3-2} < 0,01, \quad P_{2-1} < 0,05$		

тех же людях данные исследования повторены. Оказалось, что скорость гликолиза на глюкозе и Г-6-Ф стала еще ниже. Это указывает на дальнейшее ингибирование гексокиназы, ФФК и не известного нам третьего фермента. Если оценка гексокиназы как первого лимитирующего фермента не вызывает сомнения, то роль второго лимитирующего фермента у полярников Антарктиды, возможно, играет не ФФК, а один из нижеследующих ферментов. Содержание сахара в крови у полярников Антарктиды оказалось ниже нижней границы, характерной для лиц контрольной группы (г. Новосибирск). Пределы нормальных колебаний концентрации сахара в крови по о-толуидиновому способу, который использовался нами, составляют 3,3-5,5 мМ. В Антарктиде пределы колебаний - 2,42-2,90 мМ. Полученные результаты связаны со снижением почечного барьера для глюкозы. Этот феномен наблюдался нами и в условиях азиатского Севера. Он проявлялся не только по отношению к глюкозе, но и к другим соединениям, например витаминам группы В (Панин, 1978).

Показатели липидного обмена у полярников выше, чем в контрольной группе. Это относится к содержанию в крови общих липидов, триглицеридов, СЖК, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП и некоторых других (Панин, 1978, 1980).

Важный экологический фактор высоких широт - низкие температуры. Работа на открытом воздухе в Антарктиде предъявляет повышенные требования к температурному гомеостазу. Как форми-



Некоторые биохимические показатели крови у неадаптированных и адаптированных к холоду полярников в динамике

Показатель	Антарктида				г. Новосибирск
	Неадаптирован- ные	Адаптирован- ные	Неадаптирован- ные	Адаптирован- ные	Неадаптирован - ные
	Ноябрь - декабрь		Февраль		Декабрь
	1	2	3	4	5
Сахар, ммоль	$2,68 \pm 0,1$ (10)	$2,90 \pm 0,1$ (10)	$2,67 \pm 0,09$ (10)	$2,42 \pm 0,2$ (10)	$3,6 \pm 0,1$ (20)
	$P_{5-1,5-2,5-3,5-4,4-2} < 0,05$				
СЖК, мкмоль	$342,0 \pm 50,9$ (10)	$290,6 \pm 31,4$ (10)	$286,7 \pm 33,8$ (10)	$315,7 \pm 21,9$ (10)	$245,0 \pm 21,0$ (10)
	Не достоверно				
ЛПНП и ЛПОНП, г/л	$4,91 \pm 0,36$ (10)	$6,77 \pm 0,56$ (10)	$5,52 \pm 0,49$ (10)	$7,34 \pm 0,61$ (10)	$4,09 \pm 0,24$ (20)
	$P_{5-2,5-4,2-1,4-3} < 0,05$				
Триглицериды, ммоль	$1,76 \pm 0,06$ (10)	$2,1 \pm 0,15$ (10)	$1,6 \pm 0,05$ (10)	$1,86 \pm 0,08$ (11)	$1,13 \pm 0,05$ (20)
	$P_{5-1,5-2,5-3,5-4,2-1,4-3} < 0,05$				
11-ОКС, мкг/л	$226,3 \pm 16,5$ (9)	$264,2 \pm 19,5$ (10)	$243,8 \pm 20,2$ (10)	$238,8 \pm 21,2$ (9)	$184,0 \pm 6,0$ (20)
	$P_{5-1,5-2,5-3,5-4} < 0,05$				

iii



Триглицериды, ммоль (10) 1,76 ± 0,06 (10)

(10)

6(10)

(11)

(20)

$P_{5-1,5-2,5-3,5-4,2-1,4-3} < 0,05$

11-ОКС, мкг/л	226,3 ± 16,5 (9)	264,2 ± 19,5 (10)	243,8 ± 20,2 (10)	238,8 ± 21,2 (9)	184,0 ± 6,0 (20)
---------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------------	---------------------

$P_{5-1,5-2,5-3,5-4} < 0,05$

руется резистентность организма в данном случае с энергетической точки зрения? Исследования проводились на двух группах людей: механиках-водителях, адаптированных к холоду, и на научных сотрудниках, работающих преимущественно в помещении и не адаптированных к холоду. Средний возраст испытуемых 28-30 лет. Обследование проводилось утром натощак. Обнаженные испытуемые укладывались на кушетку в комнате с температурой 26-28°C. После часовой экспозиции из кубитальной вены забиралась кровь, затем в течение 10 мин температура в комнате понижалась до 11-12°C. После стабилизации температуры испытуемые в течение часа лежали на кушетке практически без движения. По истечении часа вновь забиралась кровь из кубитальной вены. Полученный материал обработан (табл. 16).

В адаптированной группе, работавшей на открытом воздухе, содержание сахара в крови во время второго определения было достоверно ниже, чем во время первого. В неадаптированной группе разницы не обнаружено. Количество СЖК в сыворотке крови в динамике измерения существенно не изменилось. Более выраженные сдвиги в сторону увеличения выявлены для триглицеридов и суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП. Значения этих показателей в адаптированной группе достоверно выше, чем в неадаптированной. Вероятно, данная фракция играет очень важную роль в холодовой адаптации человека, в первую очередь как источник СЖК для сократительного и несократительного термогенеза.

При первом обследовании после часовой экспозиции при температуре 11-12°C отмечалось повышение сахара в крови в неадаптированной группе с  $2,6 \pm 0,1$  до  $3,1 \pm 0,1$  ммоль ( $P < 0,05$ ). В адаптированной группе содержание сахара в крови не изменилось. Содержание СЖК в крови возрастало в обеих группах: в неадаптированной с  $342,0 \pm 50,9$  до  $469,0 \pm 48,5$  мкмоль, в адаптированной с  $290,6 \pm 31,4$  до  $416,1 \pm 40,4$  мкмоль ( $P < 0,01$ ). ЛПНП и ЛПОНП также увеличивалось в неадаптированной группе с  $491,1 \pm 36,9$  до  $613,0 \pm 46,4$  мг/100мл, в адаптированной с  $677,4 \pm 56,6$  до  $797,1 \pm 60,8$  мг/100 мл. Обращает на себя внимание более высокая концентрация этой фракции липопротеидов в адаптированной группе. Выше у них и уровень триглицеридов. При втором обследовании закономерность изменений в основном осталась прежней. Таким образом, формирование адаптации (резистентности) к дей-



ствию низких температур в энергетическом отношении связано с усилением липидного обмена. Торможение гликолиза, четко выраженная склонность к снижению сахара в крови, увеличение транспортных форм жира указывают на ослабление роли углеводов и повышение роли жиров в энергетическом обеспечении адаптационных реакций у полярников Антарктиды, длительно испытывающих на себе влияние неблагоприятных факторов высоких широт.

Близкие результаты получены нами при обследовании пришло-го населения азиатского Севера. Также определено снижение скорости анаэробных процессов в эритроцитах, склонность к гипогликемии, повышение в крови липидных фракций (Панин, 1978). Интересно, что в промышленных центрах Севера, где уровень психоэмоционального напряжения выше, чем в неурбанизированных центрах, трансформация ЛПОНП в ЛПВП подавлена (табл. 17). Это же можно видеть при сравнении лиц умственного и физического труда в тех же условиях. При выяснении артерио-венозной разности (капиллярная и венозная кровь предплечья) по сахару, СЖК, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП и липопротеидному спектру обнаружено низкое потребление тканями сахара и высокое — СЖК, ЛПНП и ЛПОНП. Значительная активность липопротеиновой липазы капилляров мышечной ткани повышает трансформацию ЛПОНП в ЛПВП в кровяном русле, что и обеспечивает сдвиг ЛП-спектра в венозной крови в сторону ЛПВП (Панин, 1978, 1980).

Потребление кислорода тканями в высоких широтах несколько больше, чем в средних (г. Новосибирск). Это видно по увеличению артерио-венозной разности насыщения крови кислородом и напряжения кислорода в крови (Куликов и др., 1980). Иногда наблюдается возрастание в липидах эритроцитарных мембран уровня гидроперекисей, что отражается на таких показателях, как устойчивость эритроцитов к осмотическому шоку, перекисному и кислотному гемолизу (Куликов и др., 1980).

Результаты, полученные на людях, соответствуют данным, полученным на экспериментальных животных при длительном действии на организм чрезвычайных раздражителей. Они свидетельствуют о том, что в фазу резистентности энергетический обмен с углеводного типа переключается на липидный. В основе этого лежит увеличение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов при одновременном сокращении продукции инсулина. Соответствующим образом изменяется и содержание этих гормонов в крови.

Изменения энергетического обмена в динамике развития стресса носят фазовый характер. В фазу тревоги, когда в крови повышается концентрация одновременно катехоламинов, глюкокортикоидов и инсулина, активируется углеводный обмен, преимущественно за счет усиления гликогенолиза. Усиление активности фосфоорилазы в печени приводит к распаду гликогена и возрастанию концентрации глюкозы в крови. Последняя под влиянием инсулина направляется в периферические ткани, преимущественно в мышцы. Одновременно повышается жиромобилизующий эффект. Однако инсулин, как контргормон катехоламинов и глюкокортикоидов, вносит в эту реакцию



Таблица 17

Содержание в крови общих липидов, СЖК, ЛПНП и ЛПОНП, 11 - ОКС в различных климатогеографических зонах Сибири и Севера,  $M \pm m$

Местонахождение исследуемой группы	Общие липиды, г/л	СЖК, мкмоль	ЛПНП и ЛПОНП, г/л	Спектр липопротеидов, %			11 - ОКС, мкг/л
				$\alpha$ -ЛП	$\beta$ -ЛП	пре- $\beta$ -ЛП	
1. Новосибирск	$3,72 \pm 0,14$ (23)	$319 \pm 21,4$ (23)	$4,73 \pm 0,26$ (23)	$42,3 \pm 1,2$ (21)	$26,8 \pm 0,8$ (21)	$27,9 \pm 1,8$ (21)	$184 \pm 5,6$ (23)
2. Норильск	$5,78 \pm 0,08$ (266)	$290 \pm 8,12$ (290)	$5,72 \pm 0,08$ (298)	$49,1 \pm 1,3$ (93)	$20,9 \pm 1,0$ (93)	$29,9 \pm 1,4$ (93)	$249 \pm 5,0$
3. Диксон	$6,29 \pm 0,14$ 2-1	$395 \pm 13,0$	$6,09 \pm 0,11$ 2-1	$67,6 \pm 1,2$ 3-1	$20,8 \pm 1,5$	$11,8 \pm 0,7$ 3-1	$234 \pm 4,0$ 2-1
$P < 0,05$	3-1 3-2	-	3-1 3-2	3-2	-	3-2	3-1



резистентность в энергетическом смысле, так как снимает ряд уже индуцированных эффектов. Именно это может быть причиной того, что в фазу тревоги в начальный период действия повреждающего фактора уровень резистентности организма даже снижается. И все-таки логическая цепь событий такова, что она обеспечивает формирование резистентности в энергетическом смысле в фазу тревоги за счет углеводов. Это увеличение продукции катехоламинов, которое срабатывает почти мгновенно по принципу опережающего отражения действительности, распад гликогена и увеличение сахара в крови и, как следствие этих моментов, выброс инсулина в кровь.

В дальнейшем для стабилизации энергетического обмена необходимо снижение инсулина в крови, так как в противном случае невозможны усиление жиромобилизующего эффекта, ингибирование гликолиза и активация гликонеогенеза. Мы полагаем, что это должно начинаться уже в фазу тревоги и, как об этом свидетельствует большой фактический материал, происходит в фазу резистентности. Таким образом осуществляется переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный. В этот период источником углеводов в организме становится гликонеогенез, который на энергетические нужды начинает использовать "дефицитный материал" — аминокислоты. Некоторым дополнительным источником гликогена в печени через цикл Кори может служить лактат, образующийся в мышцах в результате усиления гликогенолиза. Это всегда наблюдается при активной мышечной деятельности.

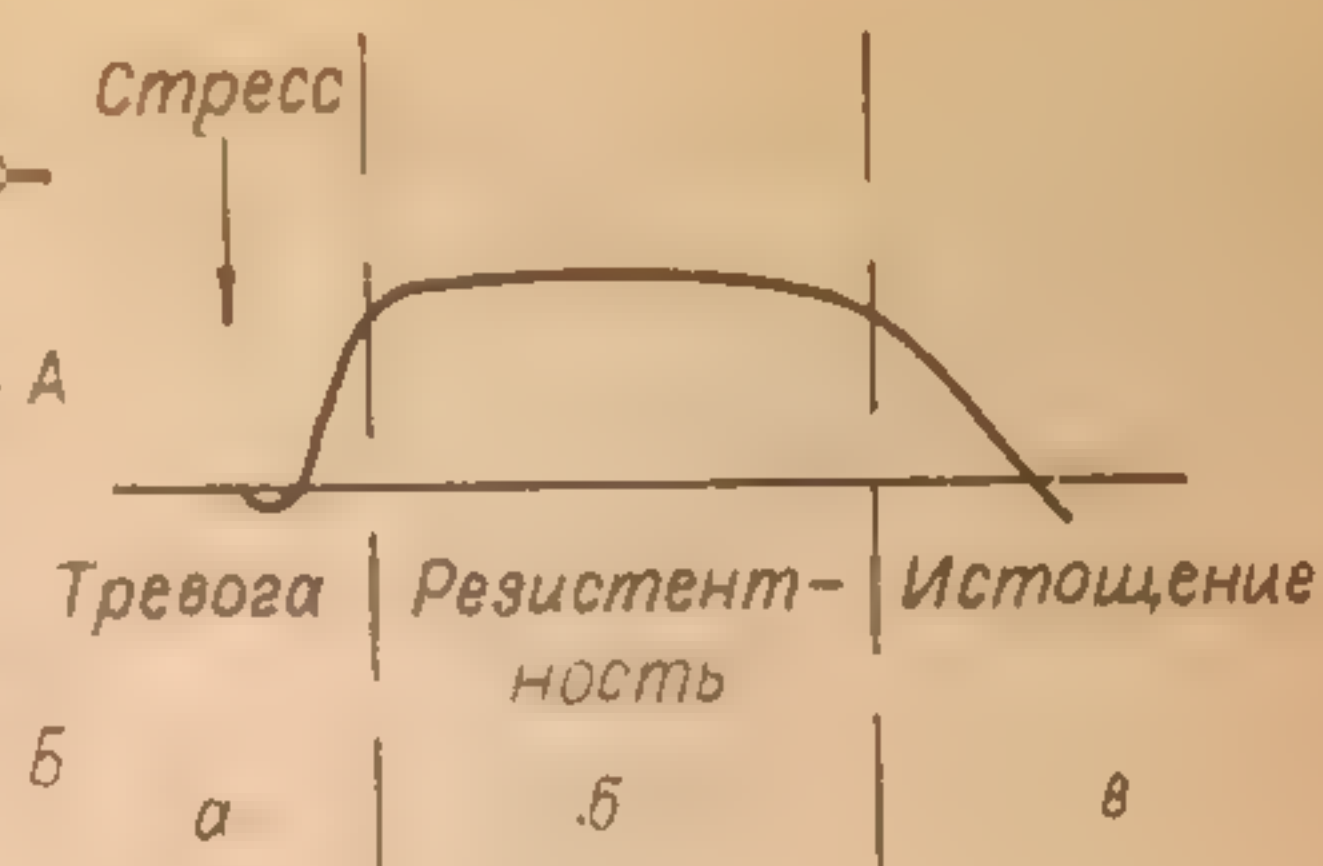
В фазу резистентности весьма ограниченные углеводные резервы организма используются практически полностью. В этот период основным энергетическим материалом начинают служить жирные кислоты. Они предпочтительно окисляются в скелетной мускулатуре, в сердце и печени. Продукты их неполной деградации — кетоновые тела — активно окисляются мозгом, сердцем, почками и мышечной тканью (Cahill, 1970). Таким образом, понятие "переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный" касается практически всех тканей. Одно из исключений из этого правила, — вероятно, эритроциты. В целом в организме при стрессе происходит перераспределение энергетических субстратов. Мышечная ткань в большей степени начинает использовать жирные кислоты. На них приходится приблизительно 70% общей массы, и это создает большую экономию углеводов. Последние более продолжительно обеспечивают энергией углеводзависимые ткани — нервную ткань, кровь, по-видимому, сердце. Это целесообразный процесс.

Нами показано, что в фазу резистентности может снижаться даже почечный барьер для глюкозы. Сахар появляется в моче. Содержание его в крови уменьшается. В Антарктиде, например, у отдельных индивидов оно не превышало 2,2–2,7 ммоль без каких-либо признаков гипогликемии. Клинически нет признаков нарушения либо признаков гипогликемии. Это еще раз подтверждает то, что функций мозговой деятельности. Это еще раз подтверждает то, что при стрессе чувствительность нервной ткани к дефициту углеводов ослабевает и в энергетике возрастает роль кетоновых тел, естест-



Рис. 7. Изменение энергетического обмена (Б) в различные фазы стресса по Селье (А).

а — усиление углеводного обмена; б — переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный; в — вновь усиление углеводного обмена.



венно, в определенных пределах. В фазу истощения начинает сказываться дефицит углеводов. Вновь, как и в фазу тревоги, активируется симпатико-адреналовая система, происходит выброс инсулина в кровь, однако углеводные резервы уже исчерпаны полностью. Развивается более глубокая, чем в фазу резистентности, гипогликемия, и наступает смерть. Схематически фазовые изменения энергетического обмена в динамике развития стресса представлены на рис. 7.

Фазовые изменения энергетического обмена при стрессе отражают формирование в организме неспецифической резистентности. Какие бы специфические раздражители на него не действовали, в организме всегда совершается дополнительная работа, направленная на устранение их повреждающего действия. За счет каких источников энергии совершается внутренняя работа, это зависит от обстоятельств. Если по каким-либо причинам не удастся снизить содержание инсулина в крови (высокоуглеводная диета), основным источником энергии служат углеводы. Это может быть и при определенных видах стресса, например эмоциональном, когда активность симпатико-адреналовой системы постоянно поддерживается на определенном достаточно высоком уровне. При дефиците в организме углеводов, о чем свидетельствует снижение уровня гликемии, происходит переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный. Основным источником энергии для совершения внутренней работы в данном случае — жиры. Перестройка энергетического обмена при стрессе затрагивает все уровни организации: от организменного до субклеточного (молекулярного) (рис. 8).

Анализ сложившихся взаимоотношений позволяет установить два основных "метаболических узла", в которых проявляются первичные механизмы действия адаптивных гормонов: 1) ингибирование ключевых ферментов гликолиза в различных тканях и активация ключевых ферментов гликогеногенеза в печени и почках; 2) усиление жиромобилизующего эффекта и формирование транспортной формы эндогенного жира в организме — ЛПОНП. Перестройка дыхательной цепи в митохондриях дополняет эти изменения. Она характеризуется уменьшением эффективности окисления интермедиатов цикла Кребса и усилением фосфорилирующего окисления липидов (вероятно, по перекисному механизму). Если первый путь окисления углеводов и липидов (через цикл Кребса) можно назвать "уг-







леводным" типом, то второй — "липидным". Таким образом, в фазу резистентности энергетический обмен с углеводного типа переключается на липидный. Однако активация гликолиза в тканях в условиях стресса возможна. Она связана с механизмом действия липопротеидов (апопротеинов) сыворотки крови и формированием структурного следа адаптации, рассмотренными нами соответственно в ч. II, гл. 2 и 3.

Энергетические аспекты резистентности тесно связаны с изменением термодинамических характеристик биосистемы. Биосистема (живая) всегда неравновесна. В ней на границе раздела фаз существуют различные градиенты: концентрационные, электрохимические и др. Именно за счет неравновесности биосистема может совершать внутреннюю или внешнюю работу. Энтропия такой системы возрастает. В каком-то ее звене может наступить необратимое равновесное состояние (фаза истощения). Однако в биосистеме постоянно работают механизмы, которые восстанавливают нарушенное равновесие (фаза резистентности). Этот механизм представляет собой энергетический обмен организма. В процессе окисления органических соединений совершается химическая работа, при этом часть свободной энергии химических связей трансформируется в энергию макроэргических соединений — АТФ (или электрохимический потенциал). Последние используются организмом для восстановления неравновесного состояния. Реализуется "принцип устойчивого неравновесия" Э. Бауэра (1936). Этот источник химической энергии находится в самой системе и, как считает Э. Бауэр, определяет принципиальное отличие живой системы от неживой. "Работоспособность живых систем получается не непосредственно благодаря притоку энергии из существующего независимо от системы источника энергии. Живая система создает источник энергии, разности потенциала, за счет существующей в системе свободной энергии. Это означает, что она работает против равновесия системы при существующей окружающей среде. Дело в том, что источником энергии для живых организмов является, как мы знаем, химическая энергия питания, которая освобождается путем расщепления пищи" (Бауэр, 1936, с. 50).

### Глава 3

#### СТРУКТУРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В организме с определенной скоростью всегда протекают процессы деградации и восстановления ультраструктур клеток во всех тканях без исключения. Под влиянием чрезвычайных раздражителей выраженность деструктивных изменений возрастает. Однако в результате физиологической регенерации общая масса тканей восста-



навливается, точнее восстанавливается количество структурной информации. Некоторые молекулярные механизмы этих процессов можно проследить в серии исследований на белых крысах линии Вистар, подверженных действию транспортного стресса (перелет по маршруту г. Новосибирск – пос. Алыкель).

Эндокринно-метаболические взаимоотношения у этих животных рассмотрены в предыдущей главе. Морфоструктурный анализ изменений в сердечной мышце выполнен в лаборатории патологической анатомии под руководством Л.М. Непомнящих (1981).

При световой микроскопии через сутки после доставки животных на Крайний Север в сердечной мышце определены признаки острого нарушения кровообращения: набухание эндотелия, очаговое плазматическое пропитывание стенок мелких интрамуральных артерий, спазм артериол, полнокровие сосудов. В поляризационном свете обнаружено исчезновение в поврежденных участках мышечных клеток анизотропных структур, свидетельствующие о кардиомиоцитифибриллолизисе. Усиление анизотропии дисков А в части клеток говорит о контрактурных изменениях миофибрилл, протекающих на фоне умеренного отека периваскулярных тканей. Отмечено некоторое набухание вставочных дисков. Электронно-микроскопически кардиомиоциты выглядели неоднородно. Часть клеток имела плотное расположение миофибрилл и митохондрий без значительных просветов между ними (темные клетки), часть – рыхлое (светлые клетки). Разрушение саркотубулярных структур и лизис миофибрилл проявлялись при относительной сохранности митохондрий. Саркоплазматический ретикулум и Т-система в участках кардиомиоцитифибриллолизиса характеризовались признаками значительной дезорганизации и васкуляризации.

Степень повреждения варьировала даже в пределах одной клетки. Например, часть миофибрилл была нормального или почти нормального вида, часть – разрушена до гомогенной массы. Встречались очаги с более тяжелым нарушением: с уменьшением гранул гликогена, многочисленными липидными каплями между миофибриллами и в перинуклеарной саркоплазме с изменениями саркоплазматического ретикулума и Т-системы, признаками конденсации и полного лизиса миофибрилл. На периферии зон повреждения миофибриллы, напротив, сокращены с заметным укорочением саркомеров. В некоторых случаях отмечено расширение саркоплазматического ретикулума и Т-системы. Признаки повреждения функциональных структур обнаружены в митохондриях: уменьшение числа крист, просветление матрикса.

Спустя 3 сут после действия транспортного стресса признаки расстройства кровообращения были незначительными. В поляризационном свете в небольшом количестве определены участки контрактурных изменений миофибрилл и кардиомиоцитифибриллолизиса. Электронно-микроскопически показано появление большого количества рибосом и полирибосом, которое предшествует восстановлению саркоплазматического ретикулума, новообразованию миофиламентов и сборке их в отдельные пучки.



На 5-е сутки полностью восстановились внутриклеточные структуры, деструктивные изменения миокардиоцитов практически не обнаружены. На 10-е сутки в миокардиоцитах в околоядерных пространствах и между миофибриллами обнаружены скопления митохондрий, округлые или удлинённые с плотным матриксом и регулярным расположением крист, вероятно, молодые формы — структурный след адаптации. В околоядерных, реже в полсарколеммальных пространствах, между митохондриями отмечены единичные лизосомы. На 30-е сутки можно было наблюдать признаки активации эндотелия капилляров, разрежение цитоплазматического матрикса миокардиоцитов. Количество соединительнотканых клеток с заметным преобладанием числа тучных в периваскулярных пространствах и межмышечной соединительной ткани увеличено. В саркоплазматических прослойках, преимущественно в околоядерной зоне, много лизосом, свободных рибосом и мембран цитоплазматического ретикулума, что указывает на усиление репаративных процессов на фоне активации элементов фибробластического ряда. Хорошо выявляется аппарат Гольджи. Ядра мышечных клеток — с равномерным распределением по периферии гетерохроматина, с четко выявляемыми одним или двумя ядрышками. Встречались миелиноподобные образования в подсарколеммальных пространствах и в просвете сосудов. Активация эндотелиальных клеток капилляров выражалась в увеличении цитоплазматических выростов, в большом количестве пиноцитозных пузырьков, рибосом и мелких митохондрий.

Структурные изменения в миокарде животных, транспортируемых в высокие широты, обусловлены повышенной функциональной нагрузкой на фоне увеличения концентрации катехоламинов в крови (см. ч. I, гл. 2). Именно такие повреждения обнаружены при действии на миокард животных катехоламинов (Целлариус, Семенова, 1972). Изменения носили фазовый характер: лизис и деструкция ультраструктур миокардиоцитов сменялись усилением процессов внутриклеточной регенерации.

Цитокинетика в тимусе, костном мозге и периферической крови оценивалась в лаборатории патофизиологии под руководством Д.Н. Маянского. Показано, что содержание клеточных элементов в тимусе характеризовалось фазовыми изменениями: снижение уровня тимоцитов на 1-е сутки после перелета сменялось увеличением его в дальнейшем с максимумом на 3-и сутки. В костном мозге возрастала концентрация гистиоцитов. Повышенным оказалось количество лимфоидных элементов. Число миелокариоцитов увеличивалось с 5-х суток после транспортировки.

Общее число эритроцитов в периферической крови уменьшалось в пределах первых 3 сут, приближаясь к исходным величинам в дальнейшем. Снижение числа эритроидных клеток в костном мозге в этот период свидетельствует об усилении миграции незрелых форм в кровь. Об этом же говорит увеличение числа ретикулоцитов в крови в первые 5 сут (фаза напряженного эритропоэза в связи с активной элиминацией эритроцитов).



Число лейкоцитов в периферической крови сразу после перелета сокращалось, достигая минимума на 3-и сутки. В интервале от 3 до 5 сут развивался лейкоцитоз с уменьшением числа лейкоцитов в дальнейшем. Процент гранулоцитов в 1-е сутки несколько увеличивался, а в дальнейшем снижался до минимума на 5-е сутки. На 10, 20 и 30-е сутки число гранулоцитов в периферической крови вновь повышалось. Снижение процента гранулоцитов в крови в первые 5 сут коррелировало со снижением количества клеток миелоидного ряда в костном мозге и свидетельствовало о депрессии миелопоэза на фоне усиления эритропоэза. Количество лимфоцитов в первые 3 сут в периферической крови уменьшалось, затем, в пределах от 5 до 10 сут, возрастало над исходным уровнем, с тенденцией к нормализации в дальнейшем. Значительно увеличивалось на всех сроках число моноцитов, приближаясь к исходным величинам лишь к концу эксперимента (30-е сутки).

Описанные изменения носили системный характер, отражая динамику развития структурных механизмов резистентности организма. Они укладываются в хорошо известные фазы стресса по Селье. В фазу тревоги увеличивались продукция катехоламинов, глюкокортикоидов и скорость деструктивных процессов в различных тканях, создавались предпосылки для усиления регенеративных процессов в дальнейшем. В фазу резистентности содержание катехоламинов и глюкокортикоидов в периферической крови снижалось и параллельно усиливались восстановительные процессы. Последние развивались на фоне активации системы мононуклеарных фагоцитов, на что указывает пролонгированное увеличение в крови числа моноцитов — предшественников тканевых макрофагов. Молекулярные механизмы участия последних в регенерации ткани мы рассмотрим подробнее ниже на другой модели. Изменения, отмеченные со стороны лимфоидных элементов крови, указывают на заинтересованность иммунной системы в процессах восстановления структурной информации

О зависимости деструктивных изменений в клетках от состояния лизосомального аппарата пишет Р. Дин (1981). Эти изменения хорошо выявлялись нами в различных тканях при действии на организм ионизирующей радиации (рис. 9), голодания (рис. 10) и многих других чрезвычайных раздражителей. Все они носили генерализованный неспецифический характер и свидетельствовали об активации лизосомального аппарата клеток. Так, оценивая состояние лизосомальных ферментов в печени крыс после перелета, мы обнаружили повышение их активности в первые 3 сут. Лизосомы — одни из первых среди других ультраструктур клетки включаются в ответные реакции организма при действии повреждающего фактора. При этом увеличиваются число и размеры лизосом, перераспределяются лизосомные популяции, изменяется их локализация в клетке относительно ядра, повышается проницаемость мембран, активируются гидролитические ферменты (Покровский, Тутельян, 1976). Такая высокая реактивность лизосом позволяет высказать предположение о их значительной роли не только в развитии повреждения

Рис. 9. Действие  
а — печень, не-  
черным, х 400); б —  
печеночных балок  
сердце, жировая ин-  
черным, х 400); в —  
гематоксилином, х  
в клетке, но, что  
ного метаболизм  
В опытах на  
экстремальных и  
мальных фермент  
ре группы: 1 —  
нагрузки (3,5 —  
ставляющим 4%  
дачей воды; 4 —  
фракцию лизосом



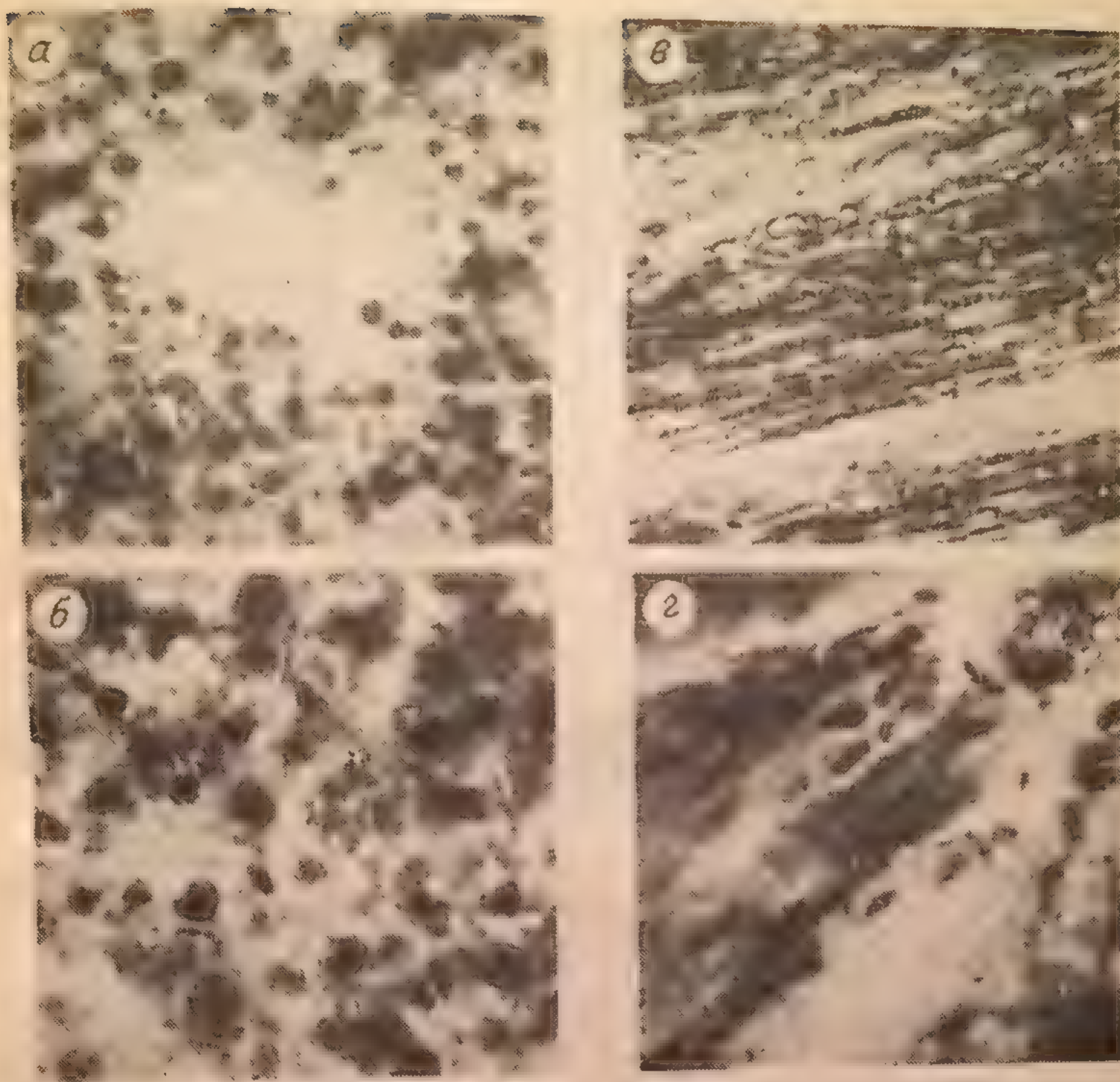


Рис. 9. Действие жесткого  $\gamma$ -излучения в дозе 1000Р.

а — печень, некроз, жировая инфильтрация (окраска суданом черным,  $\times 400$ ); б — печень, некробиоз, некроз, дискомплексация печеночных балок (окраска эозин-гематоксилином,  $\times 400$ ); в — сердце, жировая инфильтрация, инъекция капилляров (окраска суданом черным,  $\times 400$ ); г — сердце, некроз, кровоизлияние (окраска эозин-гематоксилином,  $\times 600$ ).

в клетке, но, что более важно, в адаптивной перестройке клеточного метаболизма вообще.

В опытах на крысах-самцах Вистар мы изучали влияние субэкстремальных и экстремальных факторов на активность лизосомальных ферментов в печени. Всех животных разделили на четыре группы: 1 — интактные; 2 — действие интенсивной физической нагрузки (3,5 ч плавания в резервуаре при  $32^{\circ}\text{C}$  с грузом, составляющим 4% от веса тела); 3 — голодание в течение 3 сут с дачей воды; 4 — плавание с грузом после 3-суточного голодания. Фракцию лизосом получали из гомогената печени с помощью диф-



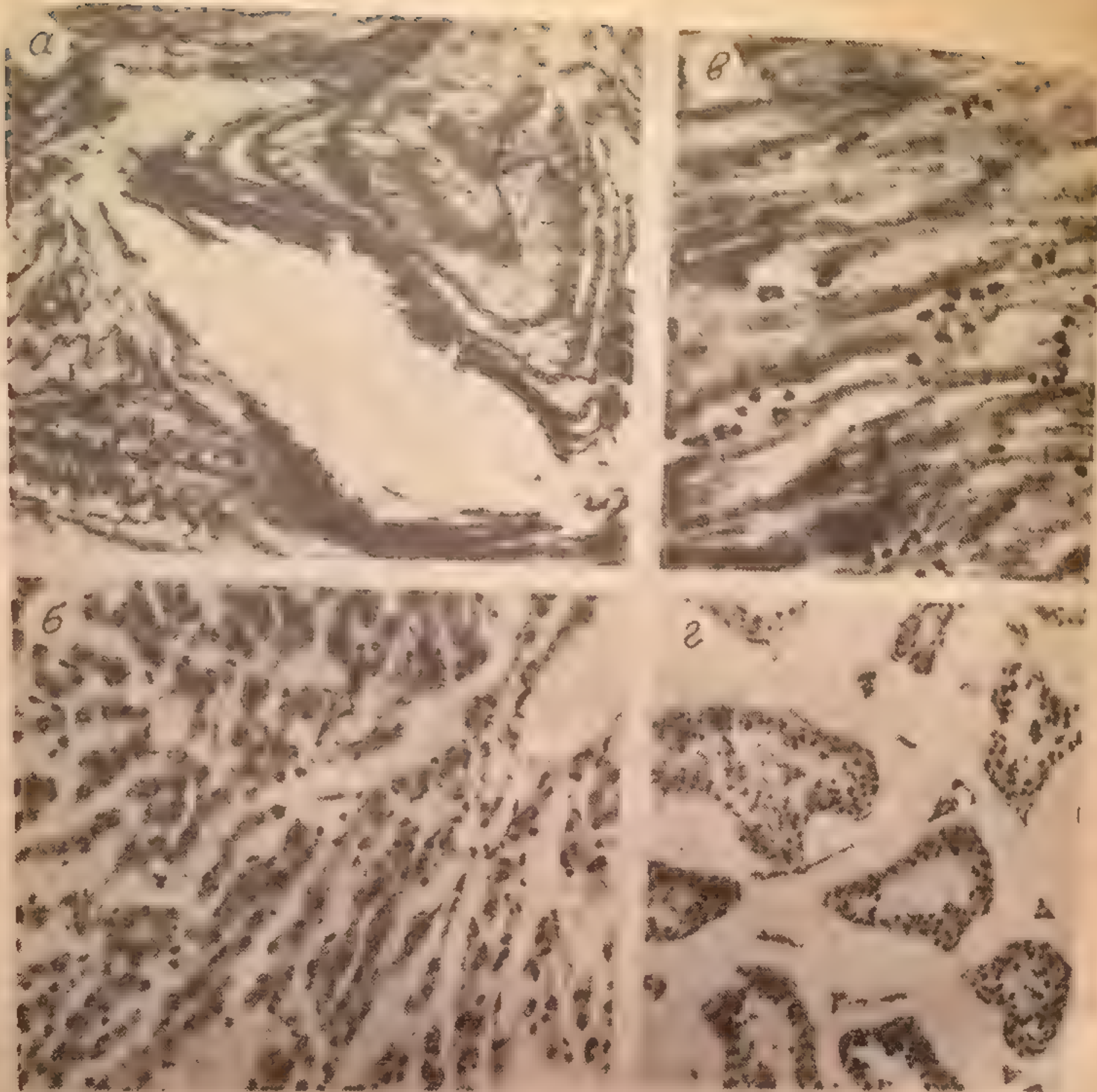


Рис. 10. Структурные изменения в тканях у кроликов при голодании.

а — аорта, распад эластического каркаса (окраска по Вейгерту,  $\times 80$ ; б — печень, атрофия печеночных балок (окраска эозин-гематоксилином,  $\times 280$ ); в — сердце, кровоизлияние, инъекция капилляров (окраска бромфеноловым синим водным,  $\times 400$ ); г — семенники, атрофия сперматогенного эпителия (окраска эозин-гематоксилином,  $\times 120$ ).

ференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Общую и неосаждаемую ( $20\,000\text{ g}$ ) активность кислой фосфатазы, кислой РНКазы и катепсина D определяли при добавлении в инкубационную смесь неионного детергента тритона X-100 в конечной концентрации 0,1% (вес/объем). Свободную активность определяли в свежеприготовленных гомогенатах и лизосомах.

Отмечена отчетливая тенденция к увеличению общей активности кислой РНКазы в гомогенатах печени животных, подвергнутых стрессу, наиболее выраженному при сочетанном воздействии, т.е.



при плавании после голодания (табл. 18). Свободная активность РНКазы также умеренно возрастала у голодавших животных, оставаясь в пределах нормы в гомогенате печени крыс, подвергнутых физической нагрузке. У всех животных, перенесших стресс, повышалась неосаждаемая активность фермента.

Общая активность кислой фосфатазы, так же как и активность РНКазы, особенно значительно усиливалась у животных, подвергнутых комбинированному стрессовому воздействию: в среднем на 11%, после физической нагрузки — на 28%, при плавании после голодания — на 35%. У подопытных животных умеренно поднималась активность кислой фосфатазы. В отличие от кислой РНКазы ее свободная активность повышалась при всех воздействиях. Общая активность кислой фосфатазы в суспензии лизосом даже несколько ослабевала по сравнению с лизосомальной фракцией, выделенной из печени интактных животных.

При определении активности катепсина D обнаружено увеличение всех ее видов как в гомогенате, так и в суспензии лизосом, выделенных из печени стрессированных животных. Обращает на себя внимание рост отношения свободной активности ферментов к общей, которое мы рассматриваем как показатель модификации лизосом. Последняя, вероятно, обусловлена альтеративными изменениями в мембранах и матриксе одновременно. Повышение проницаемости мембран лизосом объясняет тот факт, что, наряду с увеличением общей активности кислой фосфатазы в гомогенате, она несколько снижалась в суспензии лизосом. Кислая фосфатаза — это матричный фермент, и утечка его из лизосом в процессе выделения и очистки последних оказывается более выраженной, что и приводит к увеличению соответствующей активности в надосадке. Общая активность кислой РНКазы в очищенной фракции лизосом из печени подопытных животных почти не изменялась, а активность катепсина D повышалась, так же как и в гомогенате, что объясняется более тесной связью этих ферментов с мембранами лизосом. Для их солюбилизации требуется более активное воздействие.

Следует отметить, что в данных опытах характер ответной реакции лизосом соответствовал степени напряжения организма, обусловленного действием чрезвычайного раздражителя. Нет сомнения, что наблюдаемые в условиях стресса изменения лизосом биологически целесообразны и направлены на адаптивную перестройку ультраструктур и метаболизма клетки. Это подтверждается и другими исследованиями. Так, в литературе отмечалась роль лизосом в компенсаторном повышении энергопродукции митохондриями миокарда кролика под влиянием интенсивной физической нагрузки (Саркисов, Втюрин, 1969; Фролов, 1974). Показано участие лизосомальных катепсинов в лимитированном протеолизе предшественника фруктозо-1,6-дифосфатазы — фермента гликонеогенеза, с усилением активности последнего (Melloni e.a., 1974).

Не вызывает сомнения, что активность лизосомальных ферментов очень тонко регулируется в организме. При чрезмерном напря-



Таблица 18

Изменение активности лизосомальных ферментов под влиянием суб

Условие опыта	Материал	Кислая РНКаза		
		А	Б	А/Б
Контроль	Гомогенат	$4,0 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,8$	0,286
	Лизосомы	$13,0 \pm 1,2$	$49,0 \pm 3,2$	0,265
Плавание	Гомогенат	$4,0 \pm 0,5$	$19,0 \pm 1,4^*$	0,222
	Лизосомы	$17,0 \pm 1,6$	$47,0 \pm 3,8$	0,360
Голодание	Гомогенат	$5,0 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,0^*$	0,278
	Лизосомы	$16,0 \pm 1,5$	$57,0 \pm 4,8$	0,380
Плавание после голодания	Гомогенат	$6,0 \pm 0,7^*$	$20,0 \pm 1,5^*$	0,300
	Лизосомы	$16,0 \pm 1,5$	$49,0 \pm 4,0$	0,326

Примечание. А – свободная, Б – общая. Проведено 10 опытных продуктов, полученных при гидролизе нуклеиновой кислоты на белка за мин, катепсина Д – ед. оптической плотности ( $E_{280}$ ) на жении и срыве регуляторных механизмов может развиваться цепная лизосомальная цитолитическая реакция, которая и приводит к некробиотическим и некротическим изменениям в тканях, что, как известно, наблюдается при действии на организм многих неблагоприятных факторов (Роров, 1973).

Активация лизосом, развитие деструктивных и дегенеративных изменений в тканях в условиях стресса находятся в причинно-следственных взаимоотношениях и зависят от одного общего механизма – гормональной регуляции. Это показано нами в эксперименте на кроликах при воспроизведении у них гормональных нарушений, характеризующих развитие стресса. Учитывая, что уровень инсулина в крови при выраженном стрессе снижается, адаптивные гормоны вводили на фоне дитизинового (50 мг/кг) диабета. Рассмотрим гормоны: гидрокортизон (8 мг/кг), адреналин (0,3 мл 0,1% раствора).

экстремальных и экстремальных факторов,  $M \pm m$ 

Кислая фосфатаза			Катепсин		
А	Б	А/Б	А	Б	А/Б
$0,36 \pm 0,2$	$1,47 \pm 0,15$	0,245	$32 \pm 3$	$141 \pm 7$	0,227
$1,38 \pm 0,09$	$3,22 \pm 0,31$	0,430	$161 \pm 10$	$260 \pm 17$	0,619
$0,65 \pm 0,13^*$	$1,88 \pm 9,09^*$	0,345	$50 \pm 7^*$	$165 \pm 9$	0,303
$1,89 \pm 0,13^*$	$1,98 \pm 0,20$	0,955	$190 \pm 12^*$	$298 \pm 22$	0,637
$0,79 \pm 0,07^*$	$1,63 \pm 0,18^*$	0,481	$38 \pm 4$	$166 \pm 8$	0,231
$1,75 \pm 0,12^*$	$2,85 \pm 0,33$	0,610	$197 \pm 13^*$	$301 \pm 21$	0,654
$1,02 \pm 0,17^*$	$1,98 \pm 0,11$	0,515	$55 \pm 8^*$	$221 \pm 13$	0,249
$2,09 \pm 0,14^*$	$2,97 \pm 0,42$	0,703	$201 \pm 20^*$	$311 \pm 20^*$	0,647

тов. \* $P < 0,05$ . Активность РНКазы – процент кислоторастворимого вещества за 30 мин, кислой фосфатазы – в единицах Бессея на мг белка за 30 мин.

Кроме того, питуитрин Р способен повышать проницаемость сосудов, усиливая степень отложения липидов (липопротеидов) в тканях, а последние, как мы покажем ниже, способны существенно влиять на состояние лизосом.

Оказалось, что развитие легкого диабета (содержание сахара в крови 8,8 ммоль) значительно не изменяло свободную и общую активность лизосомальных ферментов в печени экспериментальных животных. Однако в гипотонической среде достоверно усиливалась активность  $\beta$ -глюкозидазы. Этот фермент у кроликов менее прочно связан с мембраной лизосом, чем у крыс. В литературе очень мало данных по влиянию диабета на состояние лизосом. Чаще всего отмечается активация лизосомального аппарата и усиление процессов аутофагии (Pfeifer, 1978). В скелетных мышцах существенно повышается общая активность кислой фосфатазы – приблизительно на 30%.

Введение гидрокортизона в течение 3 дней приводило к достоверному увеличению свободной активности катепсина Д в печени.

Изменения со стороны других лизосомальных гидролаз имели же направленность (табл. 19). При инкубации гомогената в гипотонической среде определено значительное снижение активности лизосомальных мембран, которое при-



Таблица 18

Изменение активности лизосомальных ферментов под влиянием суб

Условие опыта	Материал	Кислая РНКаза		
		А	Б	А/Б
Контроль	Гомогенат	$4,0 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,8$	0,286
	Лизосомы	$13,0 \pm 1,2$	$49,0 \pm 3,2$	0,265
Плавание	Гомогенат	$4,0 \pm 0,5$	$19,0 \pm 1,4^*$	0,222
	Лизосомы	$17,0 \pm 1,6$	$47,0 \pm 3,8$	0,360
Голодание	Гомогенат	$5,0 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,0^*$	0,278
	Лизосомы	$16,0 \pm 1,5$	$57,0 \pm 4,8$	0,380
Плавание после голодания	Гомогенат	$6,0 \pm 0,7^*$	$20,0 \pm 1,5^*$	0,300
	Лизосомы	$16,0 \pm 1,5$	$49,0 \pm 4,0$	0,326

Примечание. А – свободная, Б – общая. Проведено 10 опытных продуктов, полученных при гидролизе нуклеиновой кислоты на белка за мин, катепсина Д – ед. оптической плотности ( $E_{280}$ ) на жении и срыве регуляторных механизмов может развиваться цепная лизосомальная цитолитическая реакция, которая и приводит к некробиотическим и некротическим изменениям в тканях, что, как известно, наблюдается при действии на организм многих неблагоприятных факторов (Роров, 1973).

Активация лизосом, развитие деструктивных и дегенеративных изменений в тканях в условиях стресса находятся в причинно-следственных взаимоотношениях и зависят от одного общего механизма – гормональной регуляции. Это показано нами в эксперименте на кроликах при воспроизведении у них гормональных нарушений, характеризующих развитие стресса. Учитывая, что уровень инсулина в крови при выраженном стрессе снижается, адаптивные гормоны вводили на фоне дитизинового (50 мг/кг) или аллоксанового (130 мг/кг) диабета. Рассмотрим различные варианты введения гормонов: гидрокортизон (8 мг/кг), гидрокортизон с адреналином (0,3 мл 0,1%-ного раствора), гидрокортизон с адреналином и питуитрином Р (0,3 мл/сут). Отечественный препарат питуитрина Р включает два гормона – вазопрессин и окситоцин. Известно, что при стрессе содержание вазопрессина в крови увеличивается. Использование в эксперименте питуитрина продиктовано также тем, что он обладает слабовыраженным инсулиноподобным эффектом и тем самым сглаживается тяжесть диабета (Панин, 1975).



экстремальных и экстремальных факторов,  $M \pm m$

Кислая фосфатаза			Катепсин		
А	Б	А/Б	А	Б	А/Б
$0,36 \pm 0,2$	$1,47 \pm 0,15$	0,245	$32 \pm 3$	$141 \pm 7$	0,227
$1,38 \pm 0,09$	$3,22 \pm 0,31$	0,430	$161 \pm 10$	$260 \pm 17$	0,619
$0,65 \pm 0,13^*$	$1,88 \pm 9,09^*$	0,345	$50 \pm 7^*$	$165 \pm 9$	0,303
$1,89 \pm 0,13^*$	$1,98 \pm 0,20$	0,955	$190 \pm 12^*$	$298 \pm 22$	0,637
$0,79 \pm 0,07^*$	$1,63 \pm 0,18^*$	0,481	$38 \pm 4$	$166 \pm 8$	0,231
$1,75 \pm 0,12^*$	$2,85 \pm 0,33$	0,610	$197 \pm 13^*$	$301 \pm 21$	0,654
$1,02 \pm 0,17^*$	$1,98 \pm 0,11$	0,515	$55 \pm 8^*$	$221 \pm 13$	0,249
$2,09 \pm 0,14^*$	$2,97 \pm 0,42$	0,703	$201 \pm 20^*$	$311 \pm 20^*$	0,647

тов.  $*P < 0,05$ . Активность РНКаза - процент кислоторастворимого белка за мин, кислой фосфатазы - в единицах Бессея на мг белка за 30 мин.

Кроме того, питуитрин Р способен повышать проницаемость сосудов, усиливая степень отложения липидов (липопротеидов) в тканях, а последние, как мы покажем ниже, способны существенно влиять на состояние лизосом.

Оказалось, что развитие легкого диабета (содержание сахара в крови 8,8 ммоль) значительно не изменяло свободную и общую активность лизосомальных ферментов в печени экспериментальных животных. Однако в гипотонической среде достоверно усиливалась неосаждаемая активность  $\beta$ -глюкозидазы. Этот фермент у кроликов менее прочно связан с мембраной лизосом, чем у крыс. В литературе очень мало данных по влиянию диабета на состояние лизосом. Чаще всего отмечается активация лизосомального аппарата и усиление процессов аутофагии (Pfeifer, 1978). В скелетных мышцах существенно повышается общая активность кислой фосфатазы - приблизительно на 30%.

Введение гидрокортизона в течение 3 дней приводило к достоверному увеличению свободной активности катепсина D в печени.

Изменения со стороны других лизосомальных гидролаз имели такую же направленность (табл. 19). При инкубации гомогената печени в гипотонической среде определено значительное снижение осмотической устойчивости лизосомальных мембран, которое привело к достоверному повышению неосаждаемой активности всех ис-



Таблица 19

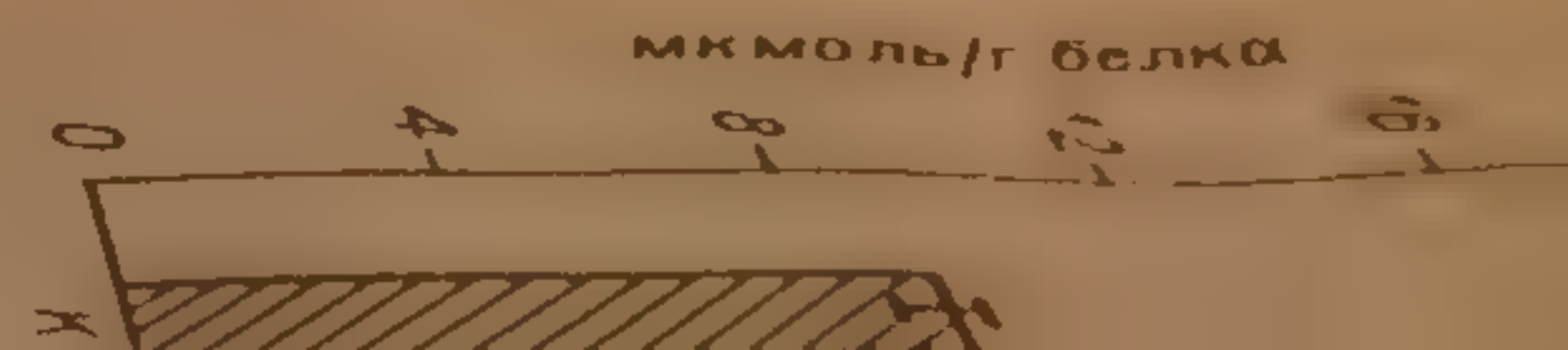
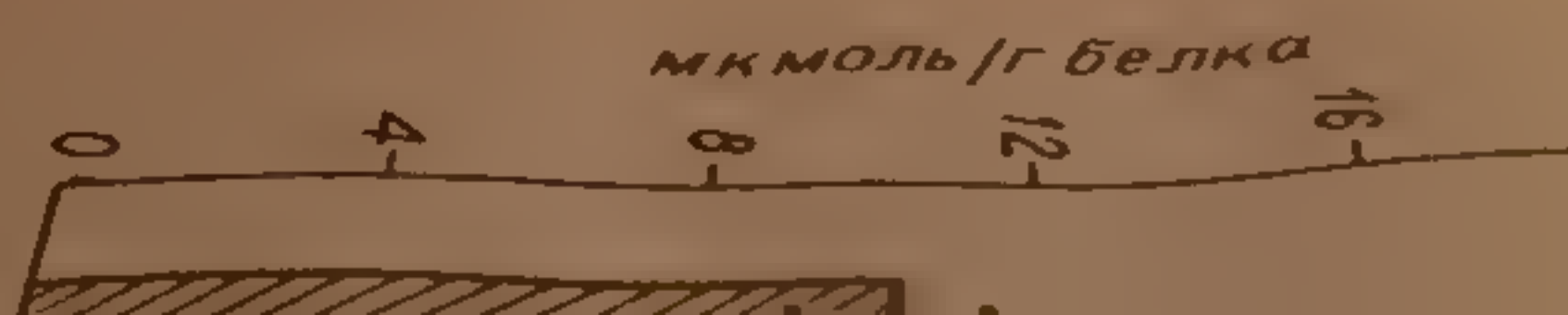
Изменение активности лизосомальных ферментов в печени у кроликов при введении гидрокортизона и адреналина на фоне дитизинового диабета,  $M \pm m$ ,  $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$

Условие опыта		Свободная	Общая	Неосаждаемая	Неосаждаемая при инкубации в гипотонической среде
Контроль (16)	1	$2,48 \pm 0,29$	$14,14 \pm 3,8$	$1,99 \pm 0,27$	$2,23 \pm 0,53$
	2	$0,302 \pm 0,072$	$1,287 \pm 0,134$	$0,288 \pm 0,023$	$0,349 \pm 0,035$
	3	$104,6 \pm 6,0$	$462,3 \pm 47,2$	$66,6 \pm 7,3$	$69,33 \pm 7,4$
	4	$4,4 \pm 0,290$	$14,8 \pm 0,16$	$4,1 \pm 0,410$	$4,4 \pm 0,43$
	5	-	$2,81 \pm 0,462$	-	-
Дитизон + гидрокортизон (10)	1	$3,27 \pm 0,089$	$15,75 \pm 0,64$	$2,47 \pm 0,242$	$3,27 \pm 0,315^*$
	2	$0,550 \pm 0,53^*$	$1,692 \pm 0,049$	$0,91 \pm 0,039$	$0,605 \pm 0,050^*$
	3	$99,7 \pm 8,9$	$454,0 \pm 29,9$	$68,3 \pm 11,0$	$86,0 \pm 16,7^*$
	4	$5,0 \pm 0,510$	$14,0 \pm 1,0$	$3,8 \pm 0,460$	$5,2 \pm 0,550^*$
	5	-	$4,75 \pm 0,60^*$	-	-
Дитизон + гидрокортизон и адреналин (6)	1	$5,0 \pm 0,620^*$	$16,0 \pm 0,260$	$2,8 \pm 0,120^*$	$4,9 \pm 0,200^*$
	2	$0,514 \pm 0,060^*$	$1,27 \pm 0,253$	$0,596 \pm 0,067^*$	$0,951 \pm 0,297^*$
	3	$310,0 \pm 26,3^*$	$392,0 \pm 24,2$	$298,3 \pm 20,3^*$	$335,3 \pm 29,5^*$
	5	-	$3,46 \pm 0,201^*$	-	-

Примечание: 1 - кислая фосфатаза по  $\beta$ -глицерофосфату в качестве субстрата; 2 - катепсин D; 3 -  $\beta$ -глюкозидаза; 4 - кислая фосфатаза по p-нитрофенилфосфату в качестве субстрата; 5 - щелочная фосфатаза. Звездочкой отмечены достоверные различия по отношению к контролю,  $P < 0,05$ .

следующих ферментов в печени кроликов с дитизиновым диабетом и адреналином

Рис. 11. Изменение активности ферментов в печени кроликов с дитизиновым диабетом и адреналином





3 -  $\beta$ -глюкозидаза; 4 - кислая фосфатаза; 5 - щелочная фосфатаза. Звездочкой отмечены достоверные различия по отношению к контролю,  $P < 0,05$ .

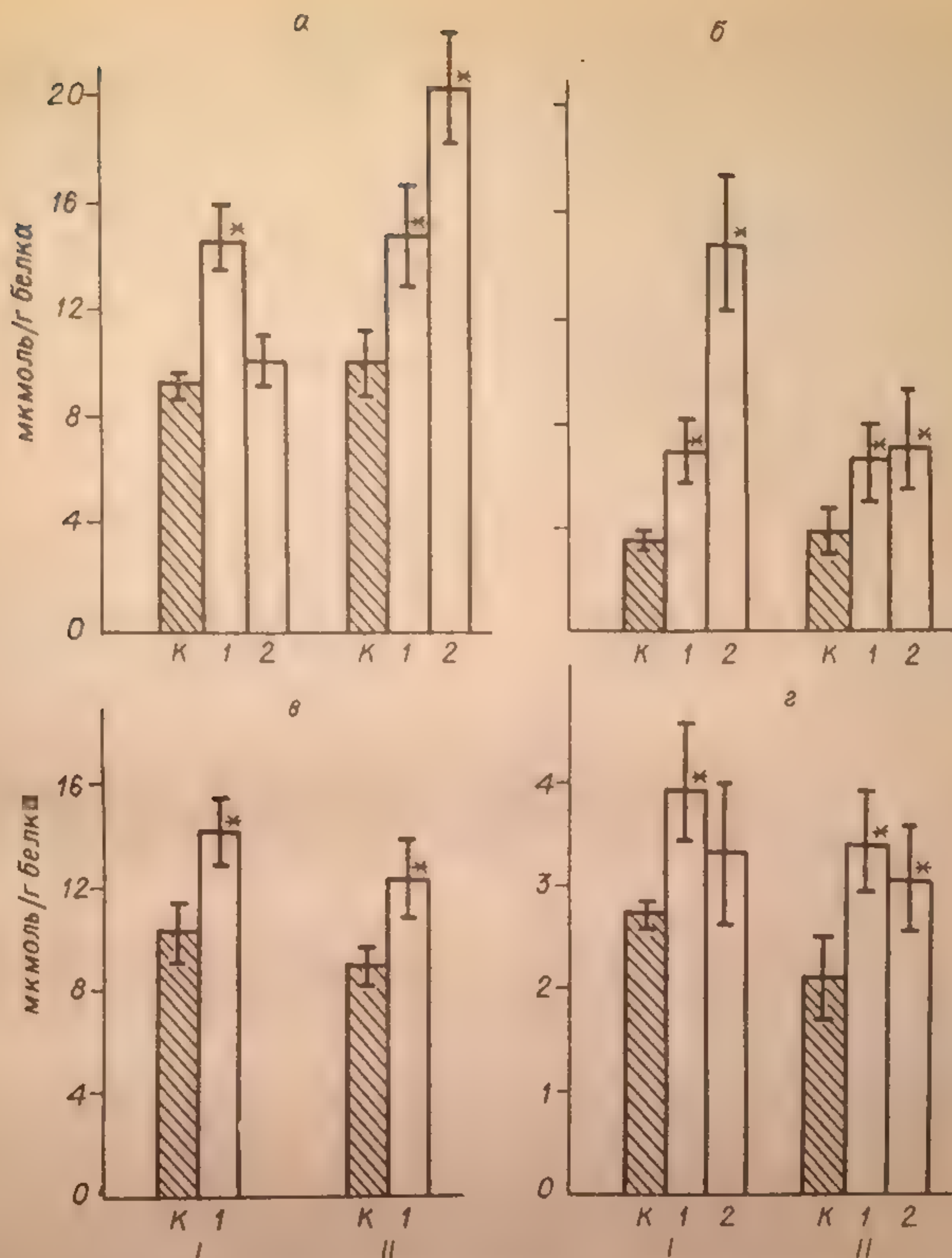


Рис. 11. Изменение общей активности лизосомальных ферментов в сердечной и скелетной мышцах у кроликов при введении гидрокортизона (1) и гидрокортизона с адреналином (2) на фоне дитиозинового диабета.

а - кислая фосфатаза; б -  $\beta$ -глюкозидаза; в - 4-нитрофенил-фосфатаза; г - щелочная фосфатаза; К - контрольные животные; I - сердечная мышца; II - скелетная мышца.

следуемых ферментов. Общая активность кислых гидролаз в печени под влиянием гидрокортизона практически не изменялась. Напротив, в сердечной и скелетной мышцах существенно повысилась общая активность гидролитических ферментов (рис. 11), для некоторых ферментов особенно. Например, активность кислой фосфатазы в скелетных мышцах под влиянием гидрокортизона возросла более чем в



6 раз, в 2 раза — общая активность  $\beta$ -глюкозидазы в сердце. Таким образом, эффект гидрокортизона в различных тканях заметно варьировал. В печени он проявлялся в скрытой лабильности лизосомальных мембран при неизменной общей активности исследуемых ферментов. В мышечных тканях он, скорее всего, связан с механизмом индукции синтеза лизосомальных ферментов *de novo*.

Совместное введение внутримышечно гидрокортизона с адреналином в течение 6 дней приводило к более выраженным изменениям лизосомального аппарата клеток. В печени это выражалось в достоверном повышении свободной активности кислых гидролаз и особенно неосаждаемой активности ферментов после инкубации гомогената ткани в гипотонической среде. В сердечной и скелетной мышцах более значительно, чем при введении одного гидрокортизона, усиливалась активность только  $\beta$ -глюкозидазы. Общая активность кислой фосфатазы даже снижалась. Последний факт оказался связанным с большей альтерацией под влиянием адаптивных гормонов не только лизосомальных, но и цитоплазматических мембран, что способствовало утечке матричного фермента во внутреннюю среду организма, при этом активность его в сыворотке крови возрастала (с  $34,7 \pm 3,95$  до  $51,8 \pm 5,10$  мкмоль/ (мин·л). Активация щелочной фосфатазы — маркерного фермента цитоплазматических мембран — свидетельствовала о структурных изменениях последних. Это наблюдалось во всех трех типах тканей — печени, сердечной и скелетной мускулатуре. Ведущий фактор усиления активности фермента — гидрокортизон, действие которого значительно проявляло себя уже после трех инъекций гормона. В основе глюкокортикоидной регуляции, вероятно, лежит структурная перестройка цитоплазматических мембран с повышением активности встроенного в них фермента. Не исключена также и гормональная индукция синтеза щелочной фосфатазы *de novo*. Совместное и более длительное по времени введение обоих гормонов не приводило к дальнейшему увеличению активности фермента. Более того, наблюдалась даже некоторая тенденция к снижению, что, вероятно, связано с развитием дальнейших альтеративных изменений цитоплазматических мембран и утечкой фермента во внутреннюю среду. Например, активность щелочной фосфатазы в крови возрастала у крыс при интенсивной физической нагрузке. Одновременную активацию в крови кислой и щелочной фосфатаз следует рассматривать как признак глубоких альтеративных изменений не только цитоплазматических, но и внутриклеточных (лизосомальных) мембран и начинающегося цепного цитолитического процесса. Наиболее ранний признак альтерации — скрытая лабильность лизосомальных мембран. Сопутствуют ли этим нарушениям лизосомального аппарата какие-либо морфологические изменения в тканях у экспериментальных животных?

При введении гидрокортизона с адреналином на фоне легкого диабета структурные нарушения определены практически во всех тканях. Они многочисленны и разнообразны по своему проявлению. Так, в сосудах эластического типа (аорта) в участках изменений,

Рис. 12. Стрелки в направлении им гидр  
ного диабета.  
а — аорта  
х 280); б —  
локон (окраск  
филтрация, н  
г — сердце, ве  
раска по Ван

видимых со с  
эластическог  
его волокон  
были утолще  
тенсивно во  
чалось очаг  
участках во

6 Л.Е.Пан



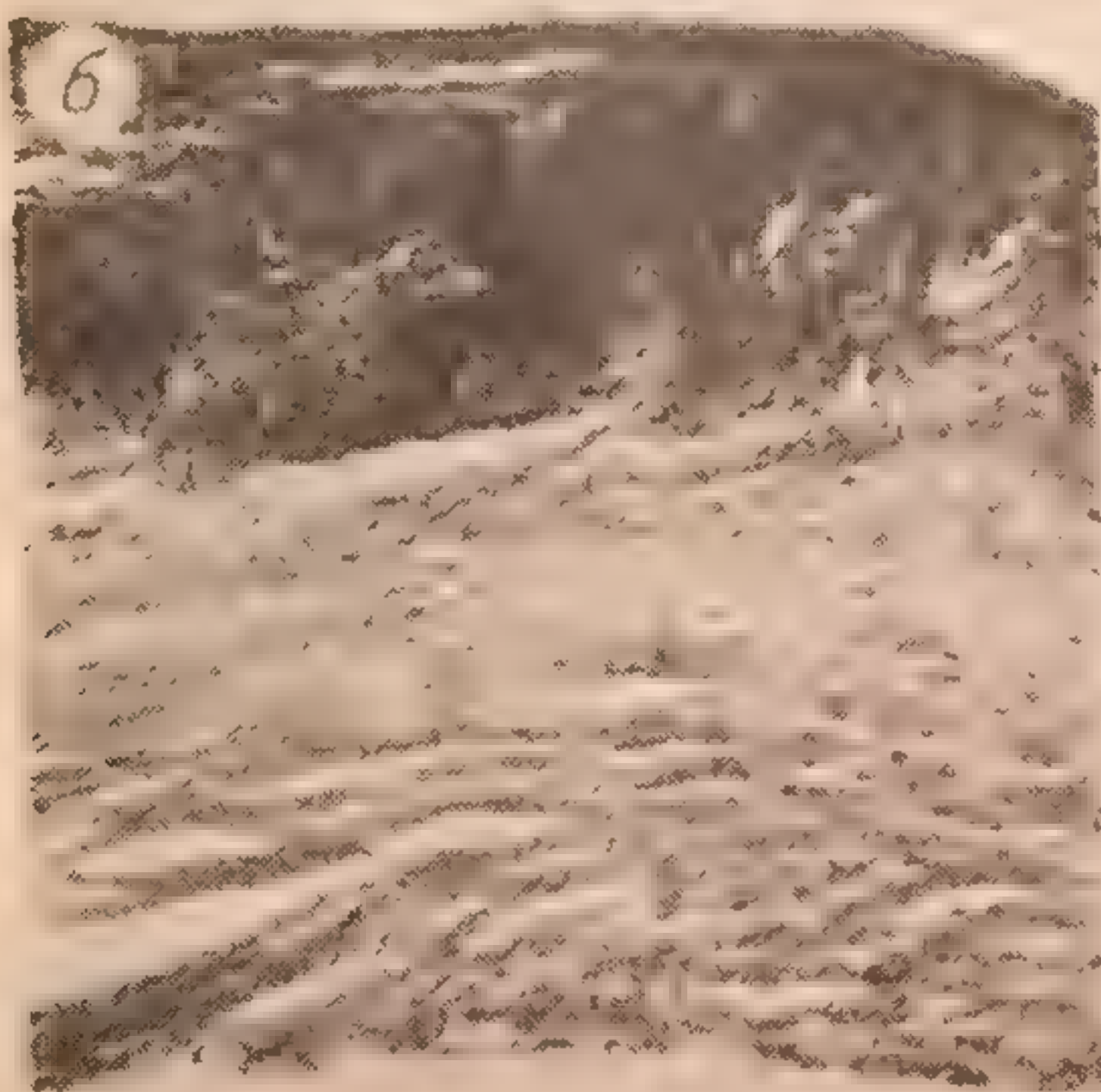
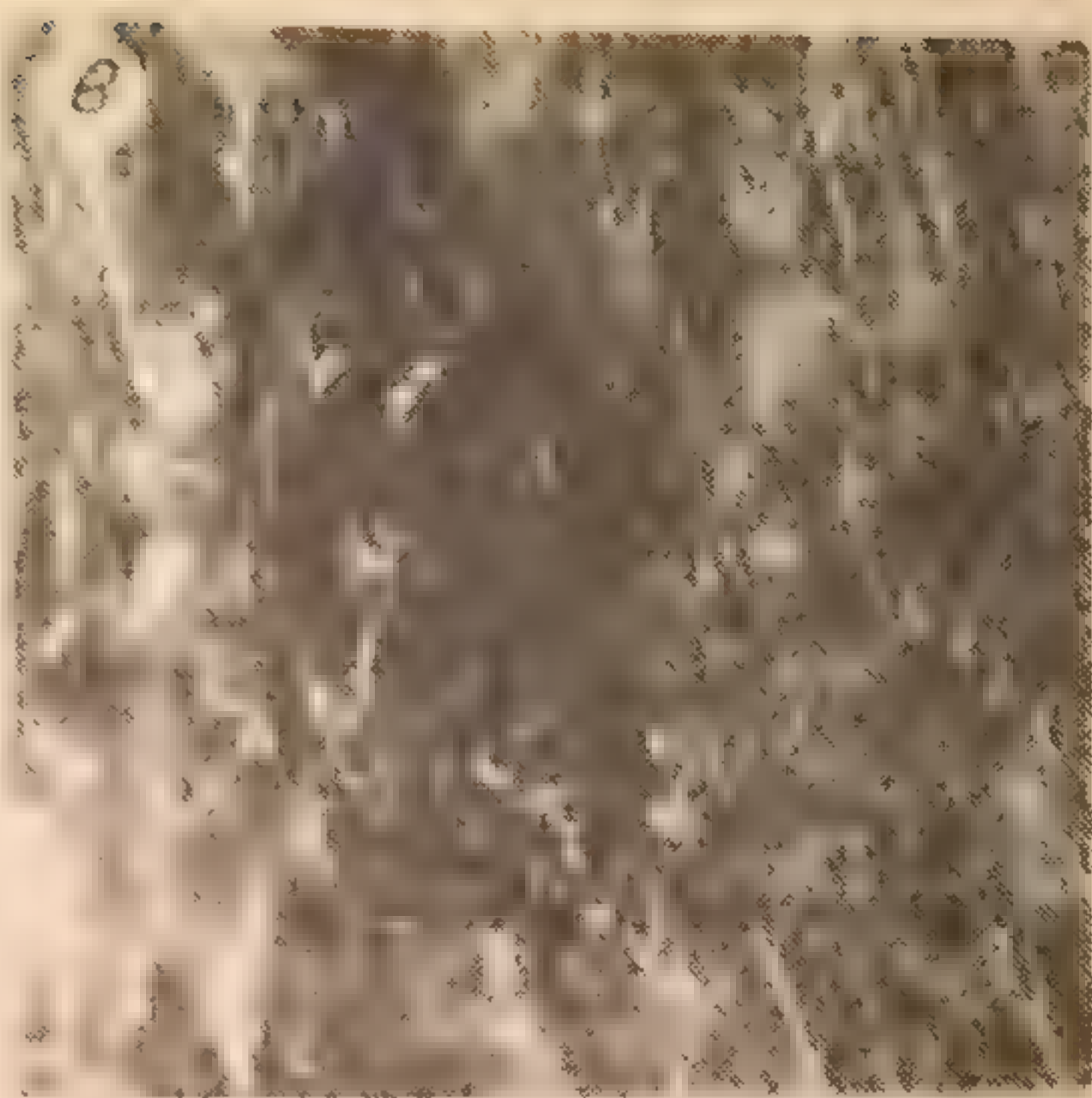
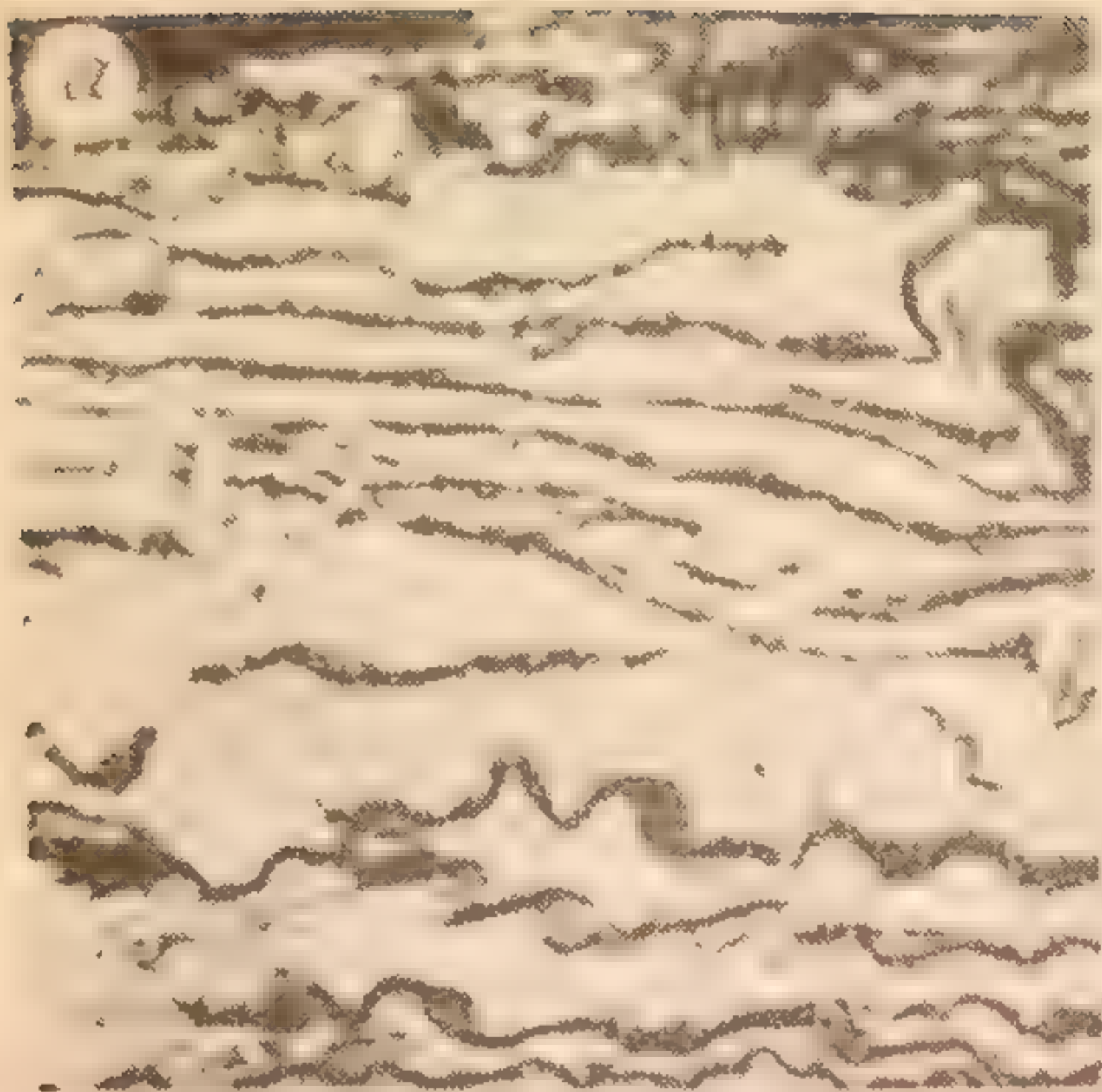


Рис. 12. Структурные изменения в тканях у кроликов при введении им гидрокортизона с адреналином на фоне экспериментального диабета.

а — аорта, распад эластических волокон ( окраска по Вейгерту, х 280); б — аорта, фуксинофилия, формирование коллагеновых волокон (окраска по Ван-Гизону, х 120); в — сердце, жировая инфильтрация, некроз (окраска суданом-III-гематоксилином, х 120); г — сердце, вена левого желудочка, периваскулярный склероз ( окраска по Ван-Гизону, х 120).

видимых со стороны интимы *ad oculus*, наблюдалась деструкция эластического каркаса, утолщение, разволокнение и фрагментация его волокон (рис. 12). Нарушались и ретикулиновые волокна: они были утолщены, склеены в грубые четко контурированные тяжи, интенсивно воспринимающие серебро при импрегнации по Футу. Отмечалось очаговое фибринозное пропитывание стенки сосуда. В этих участках встречались клетки с признаками гидропической дегене-



Рис. 13. Стру  
рокортизона, ад  
абета.

а - печени  
Гизону, х 400)  
(окраска судан  
желудочек, раз  
раска бромфен  
личина, кровон  
вого желудочка

рого цвета с  
чаи руптуры  
излияние в се  
встречались  
ный слой пер  
ваны со стор  
ности эндокв  
ке правого  
Микро  
мышечных  
ские измен





Рис. 13. Структурные изменения у кроликов при введении им гидрокортизона, адреналина и питуитрина Р на фоне дитизинового диабета.

а — печень, дискомплексация балок, склероз (окраска по Ван-Гизону,  $\times 400$ ); б — сердце, левый желудочек, жировая дистрофия (окраска суданом-III-гематоксилином,  $\times 600$ ); в — сердце, левый желудочек, разрыв мышечных волокон, некроз, кровоизлияние (окраска бромфеноловым синим,  $\times 600$ ); г — сердце, натуральная величина, кровоизлияние в сердечную сумку слева, разрыв стенки правого желудочка справа.

рого цвета с гиперемией сосудистой сети вокруг. Наблюдались случаи руптуры сердца (рис. 13, г). У одного животного было кровоизлияние в сердечную сумку. Разрывы стенки правого желудочка встречались чаще, чем левого, вероятно, в силу того, что мышечный слой первого тоньше, чем второго. Участки разрыва тромбированы со стороны полости сердца. При вскрытии сердца на поверхности эндокарда часто определялись пристеночные тромбы. В стенке правого желудочка приходилось наблюдать расслаивающие тромбы.

Микроскопически выявлялись часто встречающиеся надрывы мышечных волокон, нередко с полным разрывом их. Некробиотические изменения переходили в некротические с распадом мышечных



волокон на значительном протяжении. В участках некроза зарегистрированы кровоизлияния, свидетельствующие о нарушении целостности прилегающих кровеносных сосудов (см. рис. 13, в). Неравномерная окраска ткани бромфеноловым синим указывала на дегенеративные изменения структурных белков. Участки кровоизлияния хорошо окрашивались альциановым синим, что раскрывало присутствие в них кислых мукополисахаридов, вероятно, сосудистого происхождения. Некротические изменения чаще всего развивались по механизму метаболического инфаркта. Однако в некоторых случаях причиной некроза и кровоизлияния могли быть стаз или тромбоз сосудов. Стаз можно было наблюдать в сосудах сердца, легких, печени, соединительной ткани, окружающей аорту. В силу нарушения питания сосудистой стенки в условиях стаза деструктивные изменения приводили к развитию мелкоочаговых кровоизлияний. Причиной стаза могли быть нарушения микроциркуляции, тромбоз сосудов, застойные явления в связи с сердечной недостаточностью. Например, на препаратах печени хорошо видны расширенные и переполненные форменными элементами крови капилляры — показатель застойных явлений в портальной системе. Печеночные балки были сдавлены, часть их находилась в состоянии дискомплексации. О склонности к тромбозу у экспериментальных животных свидетельствует повышенная активность свертывающей системы крови.

В данной модели, как и в предыдущей, характерным признаком была диффузная жировая инфильтрация внутренних органов, наиболее выраженная в печени и сердце. В сердечной мышце жир обнаруживался в сосудах, между мышечными волокнами, в сарколемме миокардиоцитов (см. рис. 13, б). Пылевидная жировая инфильтрация с деструктивными изменениями (пикноз ядер, распад мышечных волокон, неравномерная окраска бромфеноловым синим) указывает на развитие жировой дистрофии. В таких участках иногда можно было видеть мощные лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты. На фоне названных дистрофических изменений активировались склеротические процессы — фуксинофилия, периваскулярный склероз.

Склеротический процесс активировался в печени особенно там, где имели место дискомплексация печеночных балок и дегенеративные изменения гепатоцитов (см. рис. 13, а). Последние иногда достигали стадии детрита, который занимал обширные участки препарата. Применение PAS — реакции выявило неравномерное распределение полисахаридов: присутствие в нормальных и отсутствие — в дегенеративноизмененных участках. По-видимому, выраженная PAS-реакция в данном случае определялась наличием гликогена в клетках, способных еще к активному гликогеногенезу.

В почках также отмечены глубокие структурные изменения: некроз ткани, дискомплексация почечных канальцев с появлением в этих местах мелкоклеточного воспалительного инфильтрата. Содержимое почечных канальцев хорошо окрашивалось на белок бромфеноловым синим, что указывало на присутствие здесь белка, вероятно, сосудистого происхождения. Менее вероятно, что это цитоплаз-

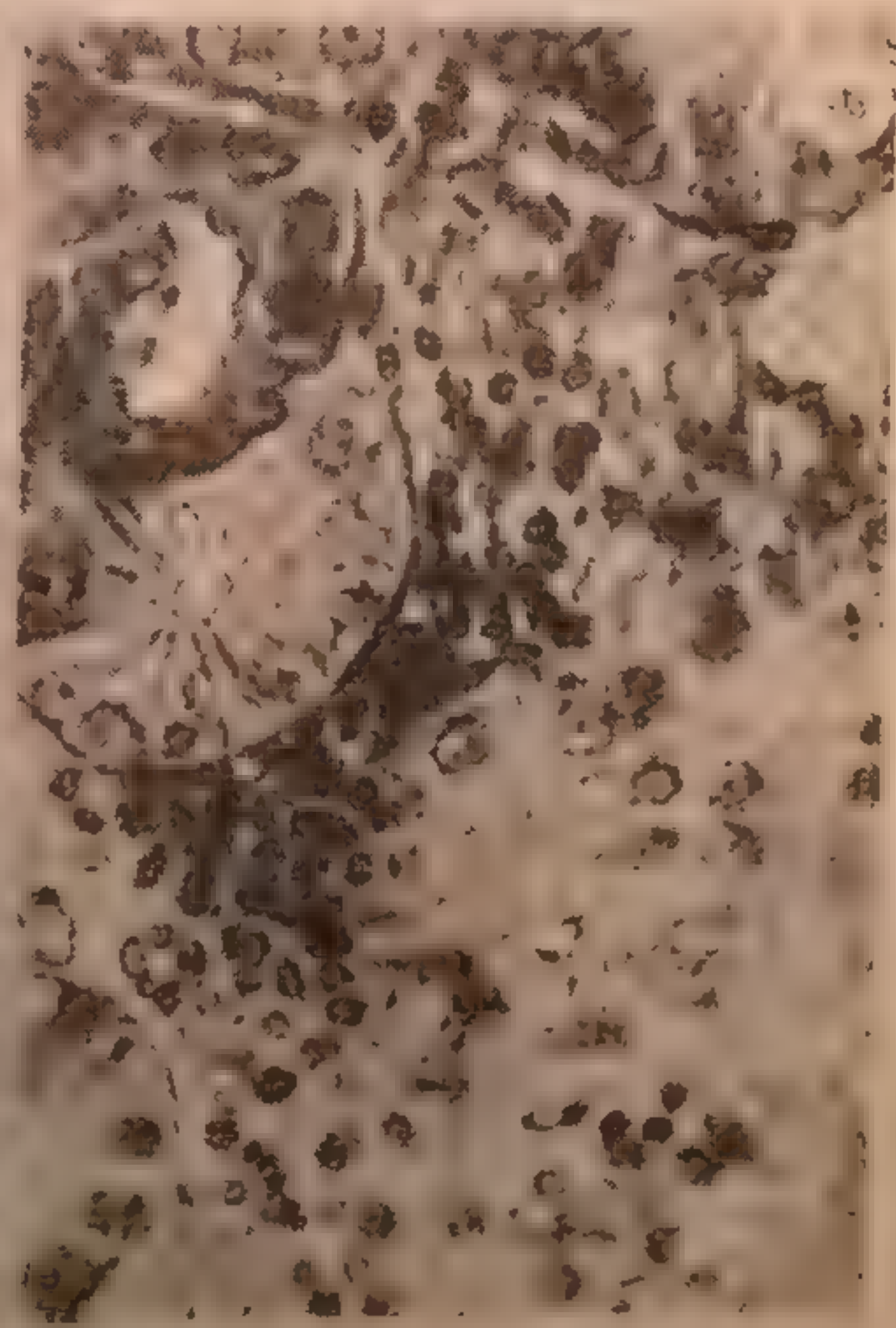
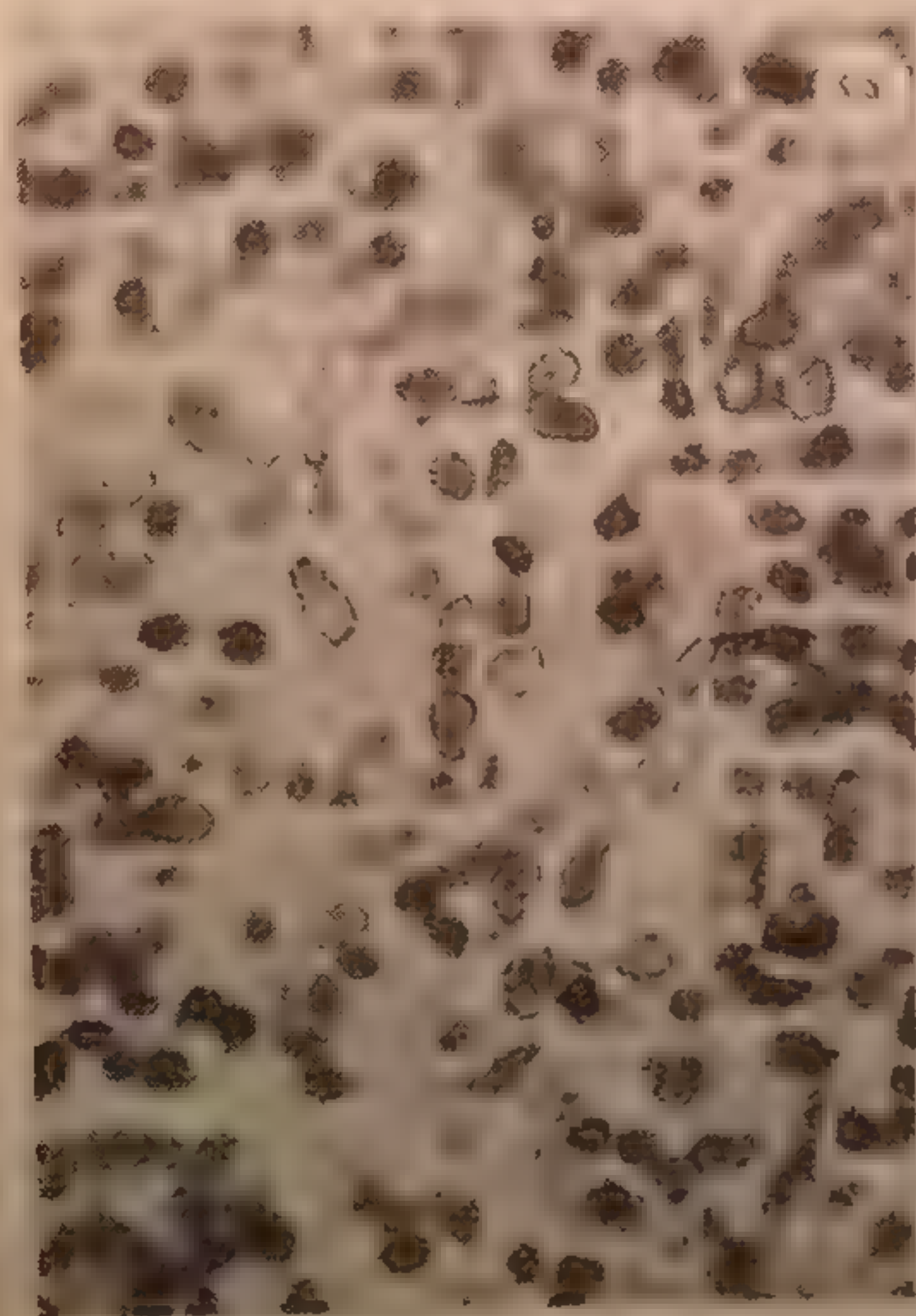
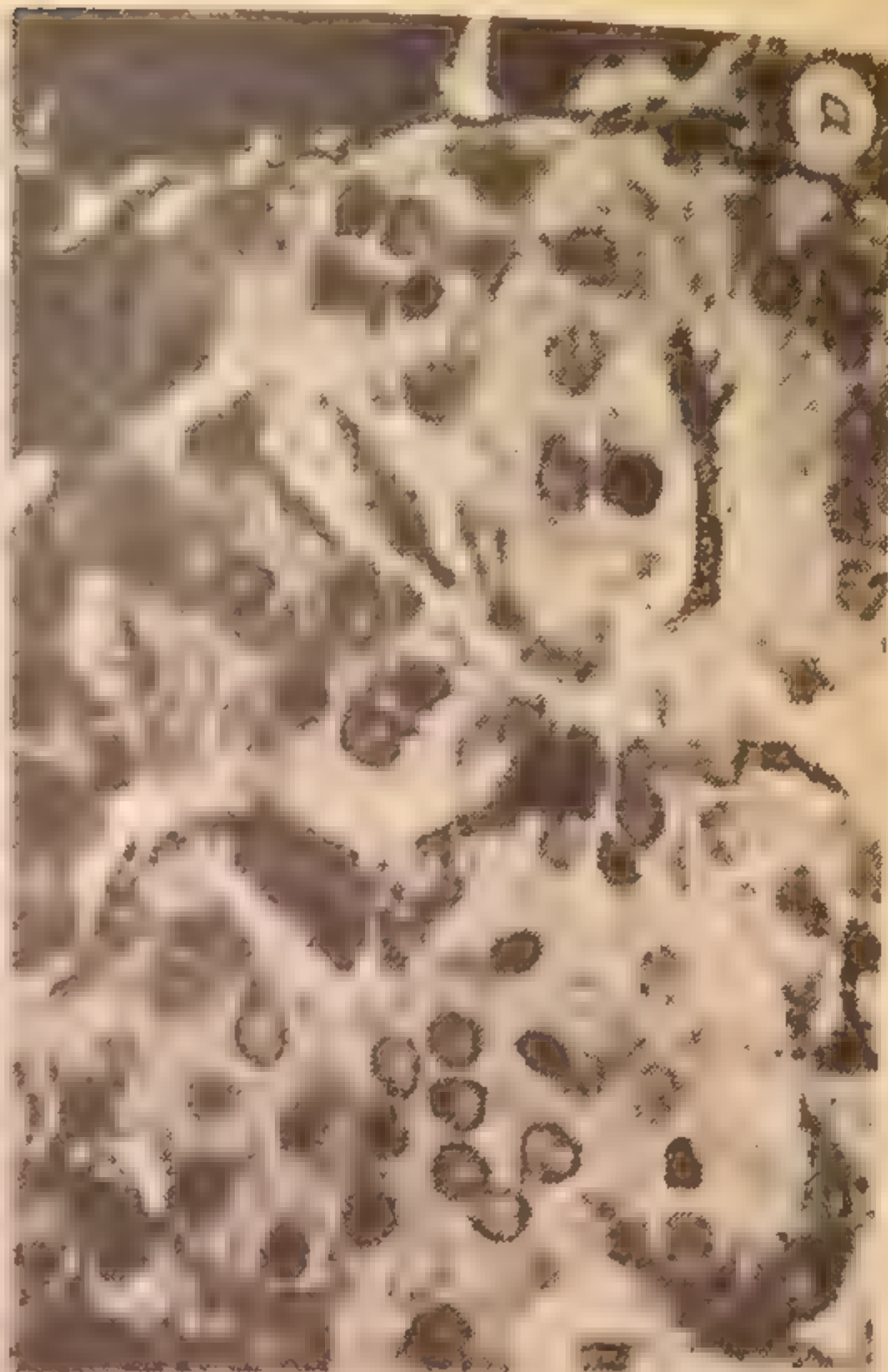
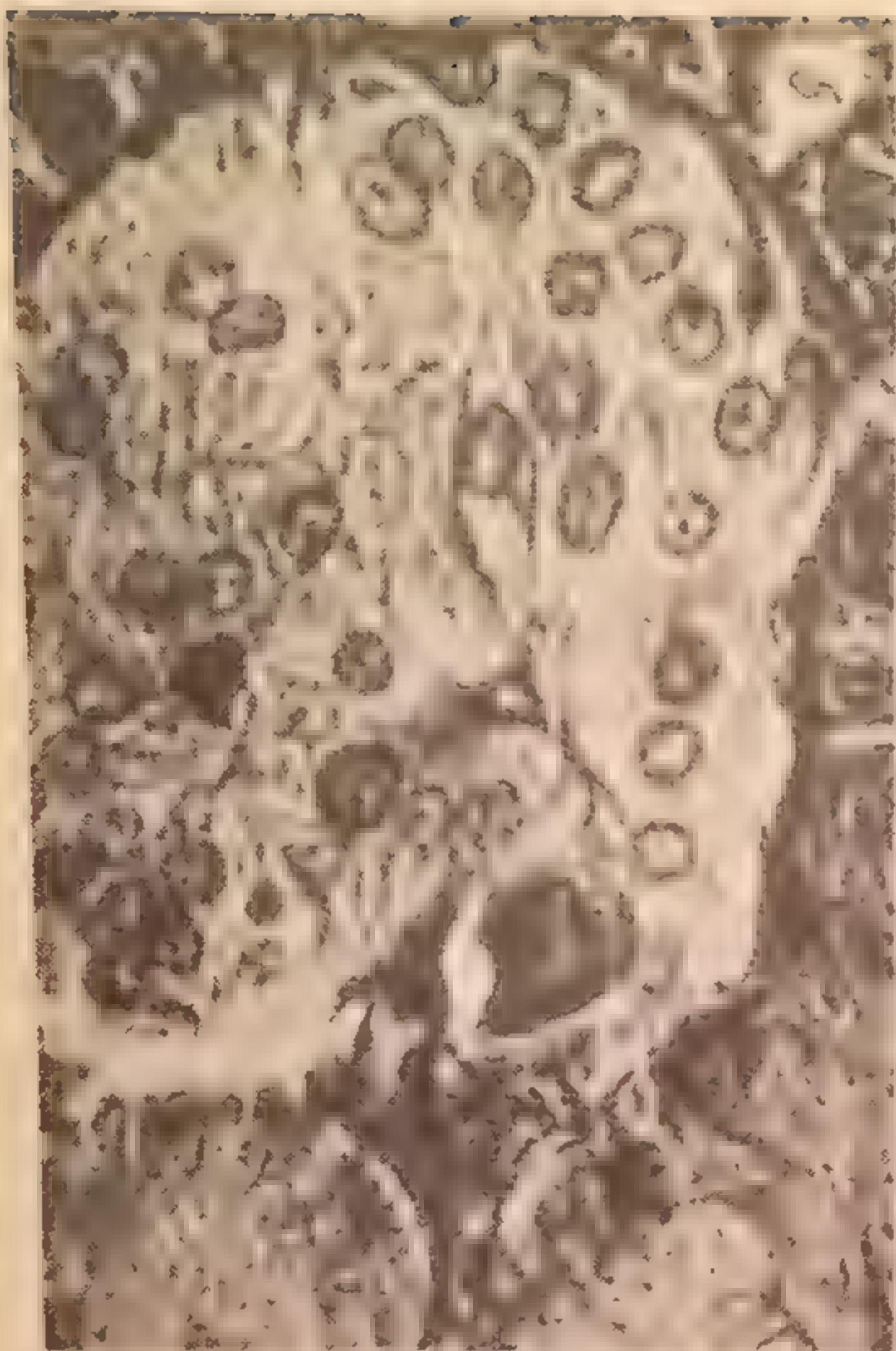


матические белки, оказавшиеся в канальцах в результате распада эпителиальных клеток нефрона. В этом случае наряду с белковыми массами должны были бы обнаруживаться также и продукты клеточного распада: ядра, фрагменты клеточных мембран и т.д.

Деструктивные и атрофические нарушения с активацией склеротических процессов имели место в селезенке. Усиление PAS-реакции в трабекулах свидетельствует о накоплении здесь мукополисахаридов. С помощью окраски препаратов по Вейгерту определено развитие гиперэластоза. В легких наряду с огрубением и утолщением эластических волокон отмечены фрагментация и распад эластического каркаса. Последний хорошо воспринимал белковые красители, которые показывали довольно грубую картину, напоминающую набухание.

Непрерывное введение гидрокортизона и адреналина на фоне экспериментального диабета естественно поддерживает развитие цепного цитолитического процесса и приводит к массивным деструктивным изменениям в различных тканях. Однако одновременно с этим можно наблюдать и усиление пролиферативных процессов. Они не только связаны с клеточными элементами соединительной ткани (развитием диффузного склероза), их можно видеть в поджелудочной железе. Показано, что дитизон в зависимости от дозы приводил к частичному или полному разрушению  $\beta$ -клеток. Введение гидрокортизона на фоне диабета способствовало гипертрофии  $\alpha$ - и оставшихся  $\beta$ -клеток (рис. 14). В ряде случаев можно было видеть распад ацинусов и интенсивное накопление в цитоплазме железистых клеток малиново-красного секрета при окраске по Гомори и Гейденгайну, характерного для глюкагона. Гипертрофия  $\alpha$ -клеток развивалась при одновременном введении животным гидрокортизона с адреналином. Со стороны железистой ткани в этом случае наблюдались дисконкомплексация ацинусов и пролиферация клеток с темными и светлыми ядрами (см. рис. 14, в). Одновременное введение кроликам с экспериментальным диабетом гидрокортизона (8 мг/сут) и АКТГ (8 ед/сут) в течение того же срока приводило к более выраженным пролиферативным сдвигам. В  $\alpha$ -клетках содержалось много малиново-красного секрета. Отмечалась дисконкомплексация ацинусов, как и в предыдущем случае. На этом фоне в клетках железистой ткани накапливался малиново-красный секрет, иногда в большом количестве. Встречались обширные поля, занятые клетками со светлыми и темными ядрами. Вероятно, в данном случае речь идет о размножении клеток вставочных отделов и центрацинозных клеток, которые могут служить предшественниками  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток в силу своей низкой дифференцировки. Явления гипертрофии  $\alpha$ -клеток, накопление малиново-красного секрета в них, а также накопление этого секрета в ряде железистых клеток после дисконкомплексации ацинусов систематически можно было видеть также в результате введения животным с дитизоновым диабетом одного АКТГ. Таким образом, представленный материал свидетельствует о том, что деструктивные и пролиферативные процес-





сы в ср  
развива  
видимом  
яния ли  
поврежд  
цессах  
ют ро  
гормона  
измене

Ес  
ствие ли  
ческий  
убедите  
томия  
нием 2  
ток с 9  
ных ис  
18; 24  
вались  
рованн  
и общ  
кисло  
зы и  
фикси  
териал  
по Фе  
во мит  
гепато  
(ИМЯ)  
декс п  
Р-10  
стка  
ление  
ли на  
ева  
тике  
под р

Рис  
ков,  
ново

б-  
кле  
доч  
ми



сы в организме при действии на него чрезвычайных раздражителей развиваются параллельно, как альтернативные друг другу, и, по-видимому, зависят от единого, общего для них, механизма — состояния лизосомального аппарата клетки. Чем более выражен эффект повреждения, тем активнее пролиферация. Лизосомы в обоих процессах занимают ключевые позиции, при этом они не только играют роль иницирующего механизма, но через них осуществляется гормональный контроль за развитием деструктивно-репаративных изменений в организме.

Если в предыдущей модели более наглядно представлено участие лизосом в развитии повреждения в тканях (цепной цитолитический процесс), то в модели с репаративной регенерацией печени убедительнее просматривается участие их в пролиферации. Гепатэктомия осуществлялась по Хиггинсу и Андерсону (1931) с удалением 2/3 печени. Операция проводилась в одно и то же время суток с 9 до 10 ч (Маянский и др., 1978). В качестве контрольных использовали ложнооперированных животных. Спустя 2; 5; 9; 18; 24; 36; 48 и 72 ч после резекции все животные декапитировались. В гомогенатах цельной печени, а также во фракциях изолированных гепатоцитов и купферовских клеток определяли свободную и общую (в присутствии 0,1%-ного тритона X-100) активность кислой ДНКазы, кислой РНКазы, кислой фосфатазы,  $\beta$ -гликозидазы и суммарную активность катепсинов (табл. 20). Ткань печени фиксировали в забуференном формалине или жидкости Карнуа. Материал окрашивали гематоксилин-эозином или реактивным Шиффа по Фельгену. В приготовленных препаратах подсчитывали количество митозов на 8000 гепатоцитов и купферовских клеток на 1000 гепатоцитов, митотический индекс (МИ) и индекс меченых ядер (ИМЯ) для гепатоцитов и купферовских клеток, фагоцитарный индекс предварительно нагруженных карбонильным железом марки Р-100Ф купферовских клеток. Ткань печени из центрального участка правой доли фиксировали формол-кальциевой смесью с добавлением 4%-ной сахарозы при 2°C в течение 14–18 ч и окрашивали на кислую фосфатазу (КФ) по Гомори в модификации А.К. Агеева (1969). Гистохимический анализ и исследования по цитокинетике проводились в лаборатории патофизиологии (Щербаков, 1978) под руководством Д.Н. Маянского.

Наиболее ранние изменения определены со стороны лизосомаль-

---

Рис. 14. Структурные изменения в поджелудочной железе кроликов, вызванные введением адаптивных гормонов на фоне дитизинового диабета.

а — островок Лангерганса в норме (окраска по Гомори,  $\times 600$ ); б — островок Лангерганса, гипертрофия ядер  $\alpha$ -клеток, распад  $\beta$ -клеток (окраска по Гомори,  $\times 600$ ); в — распад ацинусов поджелудочной железы, пролиферация клеток с темными и светлыми ядрами (окраска эозин-гематоксилином,  $\times 600$ ).



Таблица 20

Изменение активности лизосомальных ферментов в динамике репара

Фермент	Активность	Срок после	
		Контроль	2,5
Купферовские макрофаги			
ДНКазы	Свободная	53,0 ± 5,0	106,0 ± 10,0**
	Общая	101,0 ± 8,5	170,0 ± 17,0*
РНКаза	Свободная	70,0 ± 7,5	194,0 ± 17,0
	Общая	143,0 ± 6,0	341,0 ± 9,0***
β-глюкозидаза	Свободная	1,92 ± 0,16	5,76 ± 0,63*
	Общая	3,05 ± 0,19	7,23 ± 0,79**
Катепсин	Свободная	1,84 ± 0,10	2,97 ± 0,13***
	Общая	2,73 ± 0,18	3,56 ± 0,32
Гепатоциты			
ДНК аза	Свободная	7,0 ± 0,2	3,0 ± 1,0**
	Общая	42,0 ± 1,3	46,0 ± 1,4
РНКаза	Свободная	33,0 ± 2,7	50,0 ± 13,0
	Общая	57,0 ± 4,3	65,0 ± 7,0
β-глюкозидаза	Свободная	0,77 ± 0,06	0,82 ± 0,08
	Общая	1,25 ± 0,09	1,07 ± 0,18
Катепсин	Свободная	0,37 ± 0,07	0,35 ± 0,03
	Общая	0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,07

Примечание. Активность кислой ДНКазы и кислой РНКазы в ед Бессея·мин<sup>-1</sup>·г белка<sup>-1</sup>, β-глюкозидазы - в мкмоль р-ни·мг белка<sup>-1</sup>. Суспензию купферовских клеток и гепатоцитов получали методом фракционирования в магнитном поле в 0,25 моль растворе сахарозы с 0,01 моль ЭДТА при pH 7,4. \*P < 0,05, \*\*P <

ного аппарата купферовских клеток. Уже через 2,5 ч после операции в 1,5 - 3 раза повышалась свободная активность кислых гидролаз (см. табл. 20). Через 9 ч она начинала резко снижаться, достигая минимума в период с 24 до 36 ч. Особенно это относилось к ДНКазе, свободная активность которой через 36 и 72 ч

тивной регенерации печени после частичной гепатэктомии, M ± m  
гепатэктомии, ч

9	24	36	72
50,0 ± 7,0	32,0 ± 5,0	Следы	
159,0 ± 16,0*	198,0 ± 22,0**	94,0 ± 18,0	136,0 ± 8,0*
68,0 ± 6,0	72,0 ± 13,0	59,0 ± 10,0	104,0 ± 15,0
284,0 ± 38,0*	160,0 ± 6,0*	194,0 ± 35,0*	333,0 ± 49,0**
2,25 ± 0,23	2,26 ± 0,51	0,96 ± 0,09*	4,38 ± 0,25***
3,78 ± 0,23*	4,31 ± 0,43*	2,44 ± 0,36	5,52 ± 0,62**
3,25 ± 0,36**	2,05 ± 0,31	1,59 ± 0,31	2,89 ± 0,46
4,21 ± 0,43*	3,06 ± 0,60	1,91 ± 0,22**	3,45 ± 0,39
9,0 ± 0,6*	7,0 ± 1,0	Следы	Следы
61,0 ± 6,0	40,0 ± 4,0	»	53,0 ± 3,0
25,0 ± 3,0	24,5 ± 5,0	29,0 ± 6,0	44,0 ± 7,0
69,0 ± 8,0	53,0 ± 8,0	49,0 ± 12,0	80,0 ± 5,0**
0,52 ± 0,05*	0,66 ± 0,09	0,77 ± 0,05	1,26 ± 0,12**
1,22 ± 0,14	1,18 ± 0,19	1,17 ± 0,03*	2,08 ± 0,31
0,34 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,29 ± 0,04	0,28 ± 0,01
0,42 ± 0,04	0,50 ± 0,01	0,36 ± 0,03**	0,38 ± 0,02*

выражена в мкмоль АМФ·мин<sup>-1</sup>·г белка<sup>-1</sup>, кислой фосфатазы - трофенола · мин<sup>-1</sup>·мг белка<sup>-1</sup>; катепсинов - в ед за 30 мин ли методом фракционирования в магнитном поле в 0,25 моль растворе сахарозы с 0,01 моль ЭДТА при pH 7,4. \*P < 0,05, \*\*P < 0,01, \*\*\*P < 0,001.

практически не определялась. Второй максимум свободной активности для трех других ферментов приходился на 72 ч. Аналогичная динамика установлена нами для общей активности этих же ферментов: первый максимум - через 2,5 ч, второй - через 72 ч, минимум активности ферментов - с 24 до 36 ч, т.е. в S-фазу про-



Таблица 20

Изменение активности лизосомальных ферментов в динамике репара

Фермент	Активность	Срок после	
		Контроль	2,5
Купферовские макрофаги			
ДНКазы	Свободная	53,0 ± 5,0	106,0 ± 10,0**
	Общая	101,0 ± 8,5	170,0 ± 17,0*
РНКаза	Свободная	70,0 ± 7,5	194,0 ± 17,0
	Общая	143,0 ± 6,0	341,0 ± 9,0***
β-глюкозидаза	Свободная	1,92 ± 0,16	5,76 ± 0,63*
	Общая	3,05 ± 0,19	7,23 ± 0,79**
Катепсин	Свободная	1,84 ± 0,10	2,97 ± 0,13***
	Общая	2,73 ± 0,18	3,56 ± 0,32
Гепатоциты			
ДНК аза	Свободная	7,0 ± 0,2	3,0 ± 1,0**
	Общая	42,0 ± 1,3	46,0 ± 1,4
РНКаза	Свободная	33,0 ± 2,7	50,0 ± 13,0
	Общая	57,0 ± 4,3	65,0 ± 7,0
β-глюкозидаза	Свободная	0,77 ± 0,06	0,82 ± 0,08
	Общая	1,25 ± 0,09	1,07 ± 0,18
Катепсин	Свободная	0,37 ± 0,07	0,35 ± 0,03
	Общая	0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,07

Примечание. Активность кислой ДНКазы и кислой РНКазы в ед Бессея  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$ ,  $\beta$ -глюкозидазы - в мкмоль р-ни  $\cdot \text{мг белка}^{-1}$ . Суспензию купферовских клеток и гепатоцитов получают воре сахарозы с 0,01 моль ЭДТА при pH 7,4. \* $P < 0,05$ , \*\* $P <$

ного аппарата купферовских клеток. Уже через 2,5 ч после операции в 1,5 - 3 раза повышалась свободная активность кислых гидролаз (см. табл. 20). Через 9 ч она начинала резко снижаться, достигая минимума в период с 24 до 36 ч. Особенно это относилось к ДНКазе, свободная активность которой через 36 и 72 ч



тивной регенерации печени после частичной гепатэктомии,  $M \pm m$

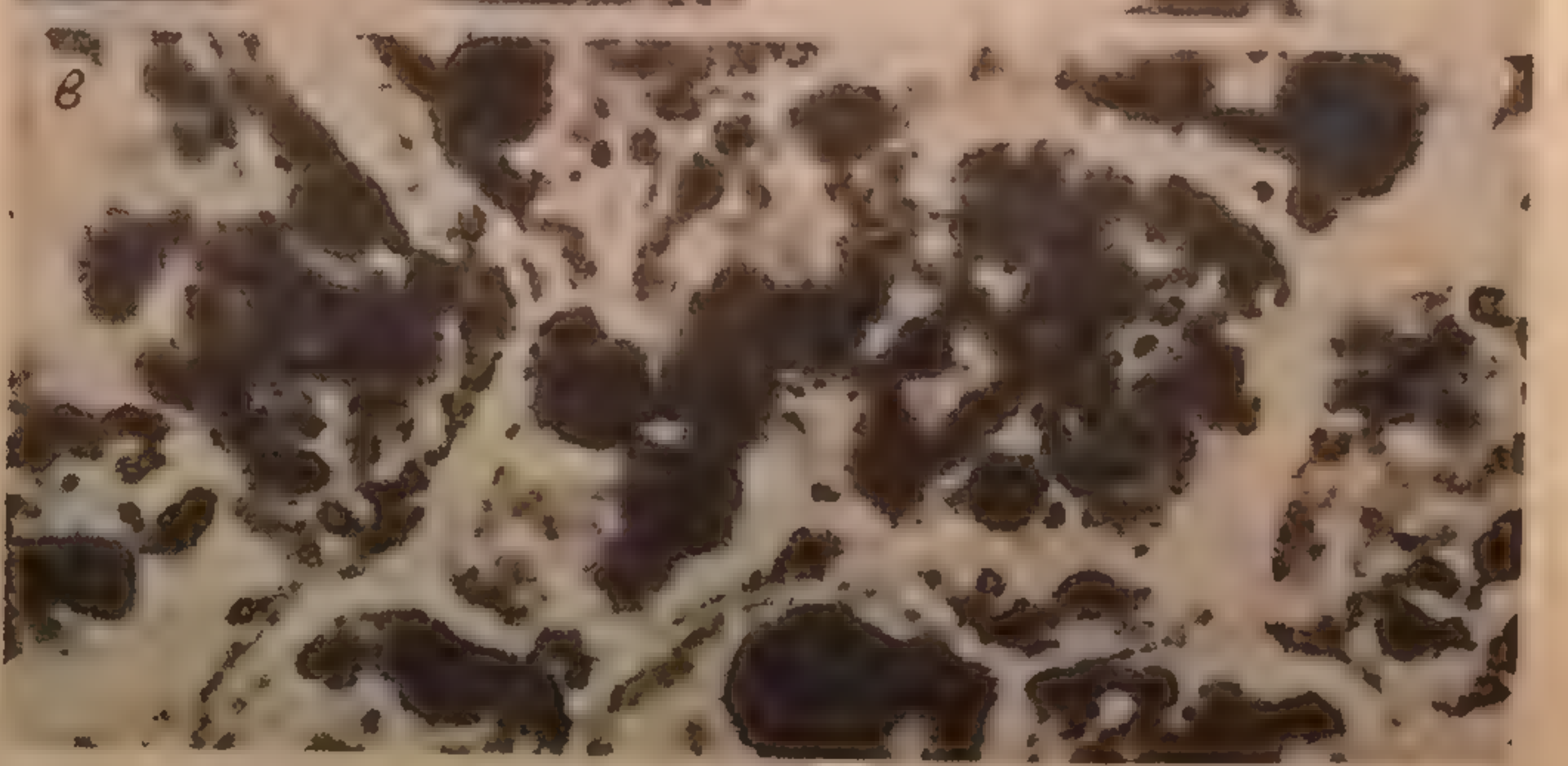
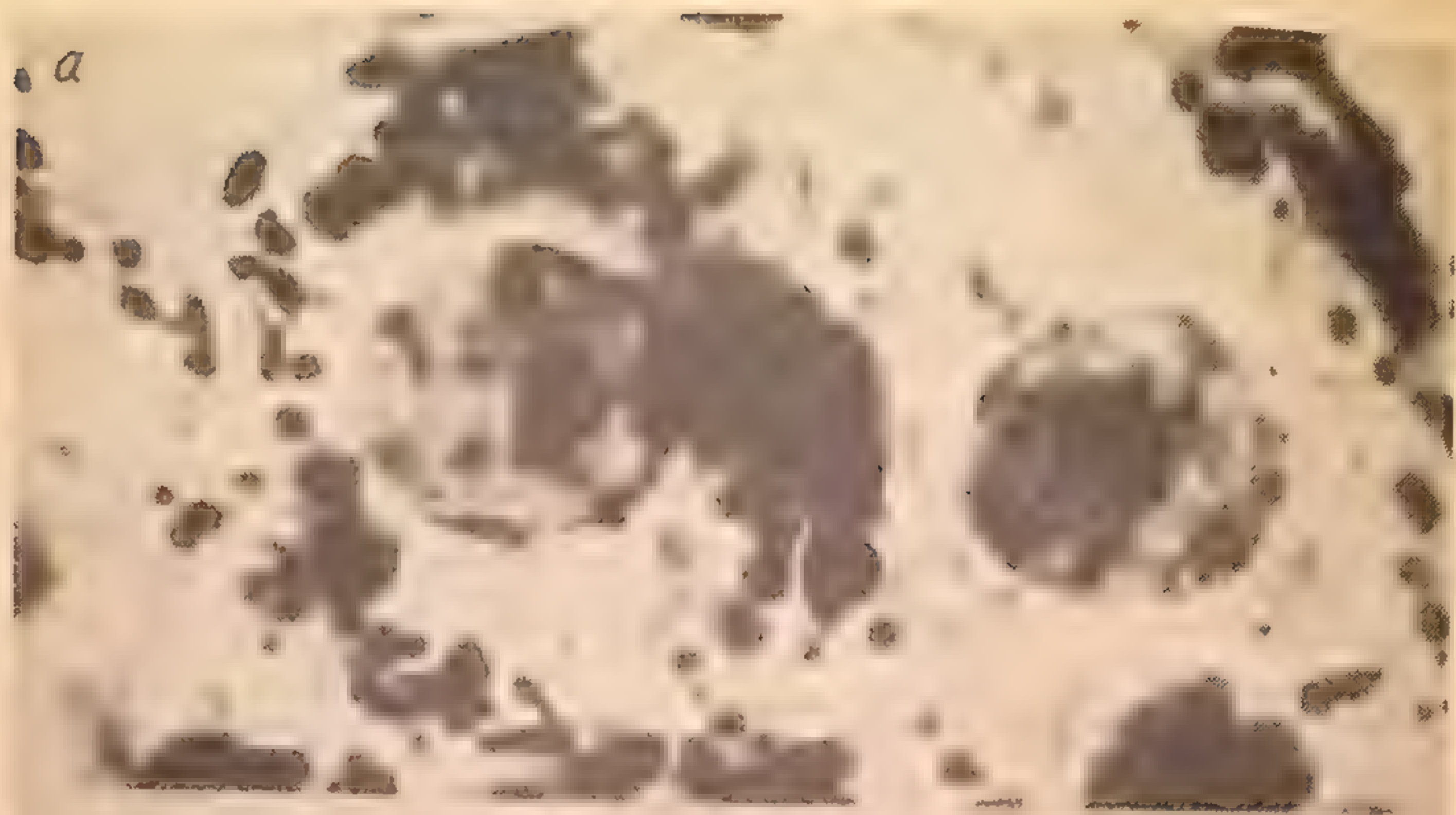
гепатэктомии, ч

9	24	36	72
50,0 $\pm$ 7,0	32,0 $\pm$ 5,0	Следы	
159,0 $\pm$ 16,0*	198,0 $\pm$ 22,0**	94,0 $\pm$ 18,0	136,0 $\pm$ 8,0*
68,0 $\pm$ 6,0	72,0 $\pm$ 13,0	59,0 $\pm$ 10,0	104,0 $\pm$ 15,0
284,0 $\pm$ 38,0*	160,0 $\pm$ 6,0*	194,0 $\pm$ 35,0*	333,0 $\pm$ 49,0**
2,25 $\pm$ 0,23	2,26 $\pm$ 0,51	0,96 $\pm$ 0,09*	4,38 $\pm$ 0,25***
3,78 $\pm$ 0,23*	4,31 $\pm$ 0,43*	2,44 $\pm$ 0,36	5,52 $\pm$ 0,62**
3,25 $\pm$ 0,36**	2,05 $\pm$ 0,31	1,59 $\pm$ 0,31	2,89 $\pm$ 0,46
4,21 $\pm$ 0,43*	3,06 $\pm$ 0,60	1,91 $\pm$ 0,22**	3,45 $\pm$ 0,39
9,0 $\pm$ 0,6*	7,0 $\pm$ 1,0	Следы	Следы
61,0 $\pm$ 6,0	40,0 $\pm$ 4,0	»	53,0 $\pm$ 3,0
25,0 $\pm$ 3,0	24,5 $\pm$ 5,0	29,0 $\pm$ 6,0	44,0 $\pm$ 7,0
69,0 $\pm$ 8,0	53,0 $\pm$ 8,0	49,0 $\pm$ 12,0	80,0 $\pm$ 5,0**
0,52 $\pm$ 0,05*	0,66 $\pm$ 0,09	0,77 $\pm$ 0,05	1,26 $\pm$ 0,12**
1,22 $\pm$ 0,14	1,18 $\pm$ 0,19	1,17 $\pm$ 0,03*	2,08 $\pm$ 0,31
0,34 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,04	0,28 $\pm$ 0,01
0,42 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,03**	0,38 $\pm$ 0,02*

выражена в мкмоль АМФ·мин<sup>-1</sup> · г белка<sup>-1</sup>, кислой фосфатазы -  
 трофенола · мин<sup>-1</sup> · мг белка<sup>-1</sup>; катепсинов - в ед за 30 мин  
 ли методом фракционирования в магнитном поле в 0,25 моль раст-  
 0,01, \*\*\* $P < 0,001$ .

практически не определялась. Второй максимум свободной актив-  
 ности для трех других ферментов приходился на 72 ч. Аналогич-  
 ная динамика установлена нами для общей активности этих же фер-  
 ментов: первый максимум - через 2,5 ч, второй - через 72 ч, ми-  
 нимум активности ферментов - с 24 до 36 ч, т.е. в S-фазу про-





липиды  
 и жировые  
 капли  
 активная  
 результате  
 ко и-ли  
 липиды  
 гетическим  
 видимому,  
 Не случайно  
 тов печени.  
 ные гидрола  
 го роста и  
 ная и общая  
 козилазы и  
 регенераци  
 лике митозо  
 в гепатоцит  
 ски не выяв  
 мента остат  
 вызывает с  
 полимерной  
 пролифери  
 Боль  
 гепатоцит  
 кислую фос  
 зать, что у  
 зосомы опр  
 ивета по п  
 эктомии ча  
 и располаг  
 тактирует  
 лую фосфа  
 усиление  
 морфизм  
 агрегации  
 ярко окре  
 но, вновь  
 ные по п  
 физм КФ  
 2 нед по  
 фермент  
 соответс  
 ских кл



лиферации гепатоцитов. Изменения целесообразно трактовать с точки зрения существования функциональных связей между купферовскими клетками и гепатоцитами ("метаболический мост"). Ранняя активация лизосомальных гидролаз в купферовских клетках в результате существования метаболического моста способна не только инициировать деление гепатоцитов, но и обеспечить его необходимым пластическим (нуклеотиды, аминокислоты, липиды) и энергетическим (глюкоза, СЖК) материалом. Купферовские клетки, по видимому, также играют роль синхронизатора клеточного деления. Не случайно они служат своеобразным депо лизосомальных ферментов печени. В литературе имеются указания на то, что лизосомальные гидролазы относятся к числу важнейших регуляторов клеточного роста и дифференцировки (Hart, Streilein, 1976). Свободная и общая активность кислой ДНКазы, кислой РНКазы,  $\beta$ -глюкозидазы и катепсина D в гепатоцитах в динамике репаративной регенерации печени существенно не изменялась (см. табл. 20). На пике митозов (36 ч) свободная и общая активность кислой ДНКазы в гепатоцитах, так же как и в купферовских клетках, практически не выявлялась. Механизм подавления активности данного фермента остался не выясненным, однако биологический смысл его не вызывает сомнения. Он направлен на сохранение структуры высокополимерной ДНК, наиболее доступной действию фермента в S-фазу пролиферации.

Большой интерес представляет еще один факт: транслокация в гепатоцитах лизосом к ядру. Использование окраски по Гомори на кислую фосфатазу как маркерный фермент лизосом позволило показать, что у ложнооперированных животных (контрольная группа) лизосомы определяются в виде мелких дискретных гранул черного цвета по периферии клетки — перибилиарно. Через 9 ч после гепатэктомии часть КФ-позитивных гранул перемещалась к ядру клетки и располагалась перинуклеарно. Многие из них непосредственно контактировали с ядром. Через 18 ч интенсивность окраски на кислую фосфатазу в области ядра значительно усиливалась. Через 24 ч усиление окраски было еще более выраженным. Увеличивался полиморфизм КФ-позитивных гранул, отмечалась четкая тенденция к их агрегации с образованием гигантских телец. Через 36 ч наряду с ярко окрашенными крупными гранулами появлялись мелкие, вероятно, вновь образованные первичные лизосомы, диффузно разбросанные по цитоплазме гепатоцитов (рис. 15). Обнаруженный полиморфизм КФ-позитивных гранул можно было наблюдать на протяжении 2 нед после частичной гепатэктомии. Активность лизосомальных ферментов в гомогенате печени отражала усредненный результат соответствующих величин, определяемых в гепатоцитах и купферовских клетках, причем влияние последних было сильнее.

Рис. 15. Срезы печени крыс, обработанные по Гомори.

а — контрольные животные; б — через 9 ч после гепатэктомии; в — через 18 ч после гепатэктомии,  $\times 1200$ , иммерсия (Маянский, 1981).



Цитологические исследования показали следующее. У ложно-оперированных животных митозы встречались в единичных случаях. После частичной гепатэктомии количество митозов быстро увеличивалось, достигая максимума через 32–36 ч (рис. 16,а). В период от 36 до 72 ч митотическая активность резко падала. Вторая, менее выраженная, волна митозов могла наблюдаться только через 3–4 сут. Через 7 сут после операции пролиферативная реакция в печени вновь затухала. Масса органа восстанавливалась.

Относительное число макрофагов в печени увеличивалось уже с первых часов после операции и через 9 ч достигало максимума, превышая исходный уровень на 20–30%. В дальнейшем количество их прогрессивно снижалось, и на максимуме митозов на 25% было меньше, чем в контрольной группе. Таким образом, максимум купферовских клеток в печени на сутки опережал максимум митотической активности. Вторично относительное содержание купферовских клеток возрастало с 3–4-х суток.

Показано, что увеличение концентрации купферовских клеток сразу после частичной гепатэктомии идет за счет внепеченочного пула и, по-видимому, связана с миграцией их предшественников из костного мозга (Маянский, 1981). Считается, что дифференцированные макрофаги, в том числе и купферовские клетки, не способны синтезировать ДНК и, следовательно, включать  $^3\text{H}$ -тимидин в свой состав. Если интактным животным за час до гепатэктомии ввести внутрибрюшинно 5 мКи/г массы  $^3\text{H}$ -тимидин, то метка будет включаться только в активно пролиферирующие клеточные пулы. Избыточное количество метки очень быстро выводится из организма. При таких условиях увеличения ИМЯ купферовских клеток свидетельствует о притоке их из внепеченочного пула. Действительно, максимум относительного содержания купферовских клеток и наибольшее значение ИМЯ приходилось на 9-й час после частичной гепатэктомии, т.е. спустя более 10 ч после введения метки. Однако уже через 24 ч ИМЯ купферовских клеток резко снижался (см. рис. 16,а,II). Данный прием ранее использовался при изучении цитокинетики перитонимальных (Volkman, Gowans, 1965), легочных (Virolainen, 1968) и других типов макрофагов. У ложно-оперированных животных ИМЯ купферовских клеток в те же сроки существенно не изменялся (см. рис. 16,а,II). Напротив, для гепатоцитов максимум ИМЯ приходился на 20–24 ч после операции, т.е. на S-фазу пролиферации. Возникает вопрос, за счет какого источника увеличивается содержание метки в ДНК активно пролиферирующего синхронизированного пула гепатоцитов? По-видимому, единственным источником ее в данном случае может быть купферовский макрофаг. Динамику этого процесса можно представить следующим образом.

Введенный  $^3\text{H}$ -тимидин включается в коммитированные предшественники костного мозга, затем формируются моноциты, которые мигрируют в кровяное русло, откуда активно поступают в резецированную печень. Здесь заканчивается процесс дифференцировки,

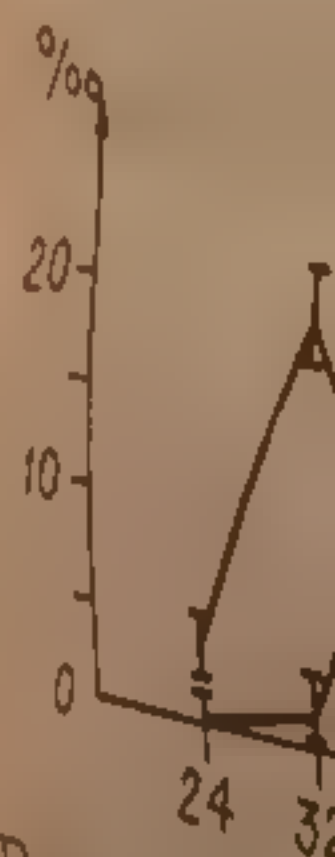
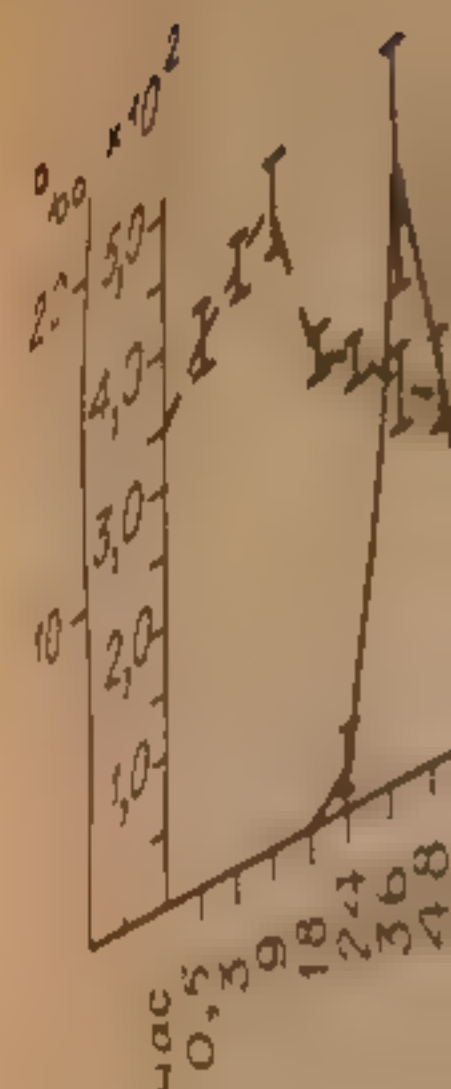


Рис. 16. Динамика ИМЯ в печени после частичной гепатэктомии. а — ИМЯ меченых ядер гепатоцитов без операции (1) и относительное содержание купферовских клеток (2); б — ИМЯ меченых ядер гепатоцитов без операции (1) и относительное содержание купферовских клеток (2) у крыс после резекции печени. II — через 3 сут после операции.



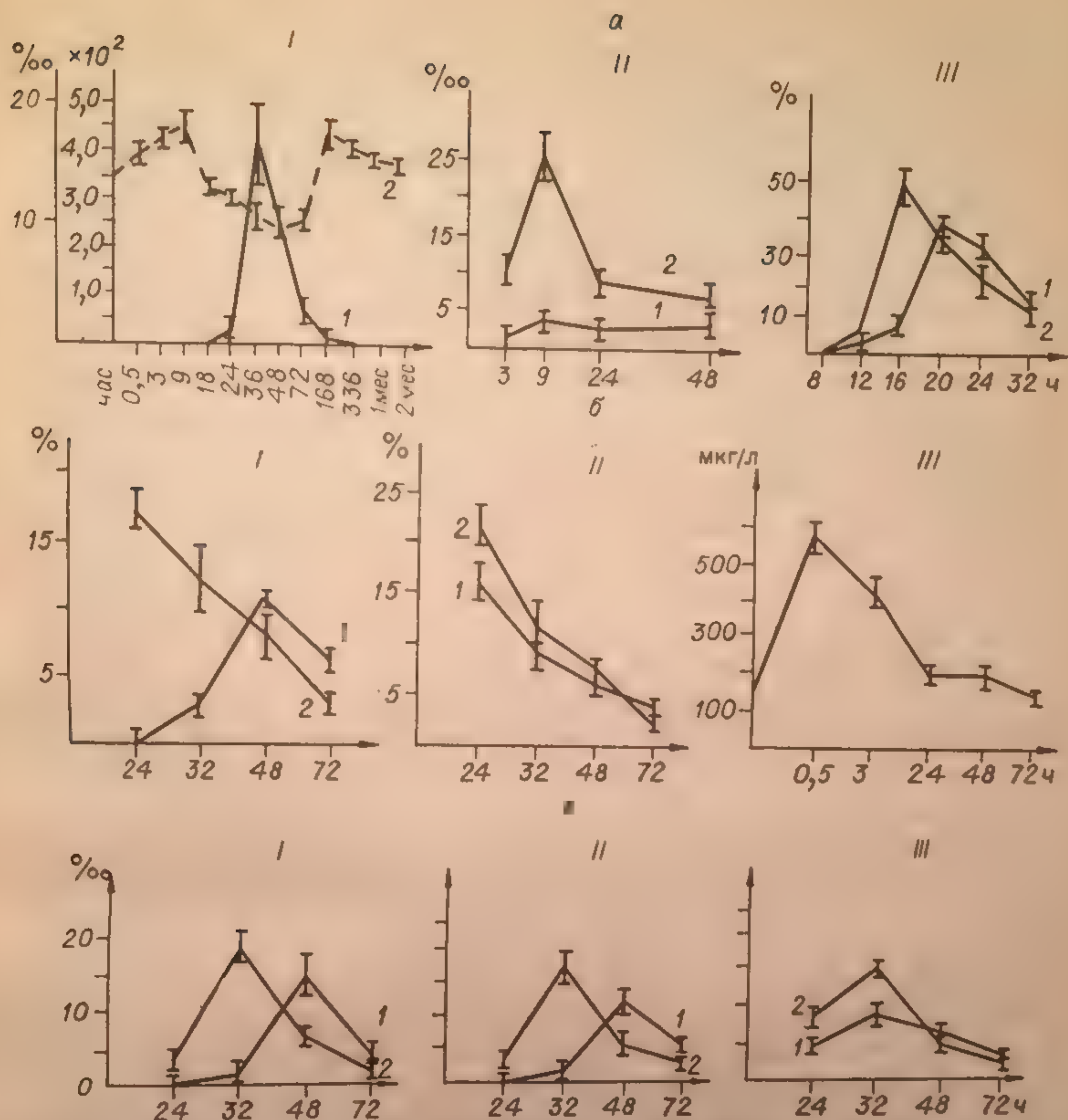


Рис. 16. Динамика восстановительных процессов в печени после частичной гепатэктомии.

а — частичная гепатэктомия: I — число митозов гепатоцитов (1) и относительное содержание клеток Купфера (2), II — индекс меченых ядер купферовских клеток у ложнооперированных (1) и гепатэктомизированных (2) животных, III — индекс меченых ядер гепатоцитов без стимуляции (1) и при стимуляции за 24 ч продигозином (2); б — индексы меченых ядер: блокада купферовских клеток I — через 3, II — через 18 ч после частичной гепатэктомии, 1 — опыт, 2 — контроль; III — изменение концентрации 11-ОКС в крови у крыс после ЧГЭ; в — динамика митотических индексов гепатоцитов после ЧГЭ в условиях блокады СМФ: I — за 2 ч до операции, II — через 3 ч, III — через 18 ч после операции, 1 — опыт, 2 — контроль.



и зрелый макрофаг индуцируется продуктами тканевого распада резецированного органа. В индукции также принимают активное участие и эндогенные стимуляторы. (О них скажем ниже.) Это приводит к активации лизосомальных гидролаз, в том числе и кислой ДНКазы, уже через 2,5–3 ч после гепатэктомии. Образовавшийся пластический и энергетический материал, видимо, передается гепатоциту, а сам макрофаг, естественно, погибает. Вероятно, это и объясняет тот факт, что в предмитотическую фазу количество купферовских клеток и индекс их меченых ядер резко снижались, а число меченых гепатоцитов, напротив, возрастало. Взаимосвязь купферовских клеток и гепатоцитов в регенерирующей печени очевидна и не вызывает сомнения. Так, стимуляция печеночных макрофагов продигозаном за 24 ч до гепатэктомии приводила к смещению максимума ИМЯ гепатоцитов на 16 ч (см. рис. 16, а, III). Если вводился раствор коллоидного железа через 3 ч после операции, то максимум ИМЯ гепатоцитов смещался на 48 ч и был значительно менее выражен, чем у гепатэктомизированных животных (см. рис. 16, б, I). Введение коллоидного железа через 18 ч после частичной гепатэктомии эффекта не оказывало (рис. 16, б, II).

Функциональная связь между купферовским макрофагом и гепатоцитом в резецированной печени проявляла себя также и в изменении МИ (Маянский, 1981). Если макрофаги нагружать коллоидным железом за 2 ч до операции, максимум митотической активности гепатоцитов смещался на 48 ч и был выражен в меньшей степени (см. рис. 16, в, I). Аналогичная картина складывалась при нагрузке купферовских макрофагов коллоидным железом через 3 ч после частичной гепатэктомии. Введение коллоидного железа через 18 ч после операции не смещало максимума митозов, но значительно снижало его (см. рис. 16, в, III). Эти результаты еще раз подтверждают, что купферовские макрофаги занимают ключевые позиции в регуляции пролиферативных процессов в печени, инициируя этот процесс и обеспечивая его необходимым пластическим и энергетическим материалом.

Повышение активности лизосомальных ферментов в купферовских макрофагах через 2,5 ч после резекции указывает на их активацию. Однако количество фагоцитирующих клеток при этом не увеличивалось, а, напротив, снижалось с 81 до 60%, оставаясь практически на данном уровне через 9, 24, 36 и 72 ч. Полученные результаты свидетельствуют о смене программы действия печеночных макрофагов в динамике репаративной регенерации, об ориентации их не на клиринговую функцию, а на восстановление паренхимы органа.

Печень — это орган, роль которого в поддержании гомеостаза в организме трудно переоценить. Синтез липидов, детоксикация чужеродных соединений, метаболизм гормонов и многие другие процессы тесно связаны с функцией печени. После удаления 2/3 органа можно было ожидать существенные отклонения в гомеостазе. Однако ничего подобного на самом деле не происходит. Оставшаяся



ся 1/3 берет на себя функцию целого органа. Например, показано, что содержание в крови общих липидов, фосфолипидов и триглицеридов в динамике репаративной регенерации печени практически не изменялось.

Суммарная фракция ЛПНП и ЛПОНП прогрессивно нарастала с некоторым снижением на 9 ч. Это указывает на важную роль ЛПНП и ЛПОНП в пролиферативных процессах при гепатэктомии.

Анализ липопротеидного спектра сыворотки крови с помощью электрофореза в полиакриламидном геле показал, что наряду с увеличением количества ЛПНП и ЛПОНП в крови уменьшалась концентрация ЛПВП, преимущественно за счет ЛПВП<sub>2</sub>-фракции (табл. 21). Таким образом, активация пролиферативных процессов в печени после ее частичной резекции протекала на фоне интенсивного потребления ЛПВП при одновременном повышении в крови суммы фракций ЛПНП и ЛПОНП. В регуляции этих процессов принимают участие и глюкокортикоиды. Ранее нами показано, что при введении экспериментальным животным гидрокортизона накопление ЛПОНП в крови возрастало (Панин, Поляков, 1976). При гепатэктомии выявлена характерная динамика содержания глюкокортикоидов в крови у крыс. Так, через полчаса после операции уровень 11-ОКС в крови резко поднимался ( $560 \pm 32$  мкг/л). Повреждение ткани воспринималось организмом как острое стрессовое состояние. Однако уже через 3 ч уровень их достоверно снижался, через сутки — приближался к контрольному, через 3 сут был меньше (см. рис. 16, б, III). Такое быстрое снижение глюкокортикоидов в крови при незавершенности репаративного процесса свидетельствует скорее об активном использовании их для стимуляции пролиферативных процессов в печени, чем об уменьшении продукции стероидных гормонов надпочечниками.

Ранняя активация лизосомального аппарата купферовских макрофагов у гепатэктомированных животных делает необходимым выяснять причины этого феномена и позволяет предполагать, что в основе его лежит активное потребление (эндоцитоз) как глюкокортикоидов, так и ЛПВП. Действительно, стимуляция макрофагов продигозаном за 24 ч до резекции приводила к более значительному снижению содержания 11-ОКС в крови, одновременно более значительному повышалось количество суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП (табл. 22). Это обстоятельство, по-видимому, имеет прямое отношение к отмеченному нами ранее усилению миграции костномозговых прекурсоров макрофагов в резецированную печень, резкому и очень быстрому усилению активности лизосомальных ферментов у них, транслокации лизосом к ядру в гепатоцитах и подготовке их к митозу. Зависимость данных процессов от стимуляции купферовских макрофагов продигозаном или нагрузки их коллоидным железом продемонстрирована выше. Эти же механизмы, как увидим позднее, лежат в основе формирования структурного следа адаптации при действии на организм стрессовых факторов (см. ч. II, гл. 3).

Действие ряда гуморальных факторов (гормонов, липопротеидов и др.) на пролиферацию гепатоцитов реализуется через купфе-



Таблица 21

Влияние частичной гепатэктомии на липопротеидный спектр сыворотки крови крыс

Условие опыта	Липопротеидный спектр, %			
	ЛПВП <sub>3</sub>	ЛПВП <sub>2</sub>	ЛПНП	ЛПОНП
Интактные животные (17)	28,8 ± 1,48	51,3 ± 1,95	16,0 ± 1,25	4,0 ± 0,62
Гепатэктомия, 12 ч (5)	48,2 ± 2,8	9,4 ± 0,80	20,9 ± 7,50	21,4 ± 5,50
Гепатэктомия, 32 ч (5)	29,9 ± 4,60	11,9 ± 4,20	31,1 ± 6,30	27,2 ± 2,80

Примечание. Через 24 ч после операции ЛПВП<sub>2</sub> электрофоретически не выявлялись.

Таблица 22

Влияние продигиозана на содержание 11-ОКС и суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови у гепатэктомизированных животных

Условия опыта	Время после гепатэктомии, ч			
	24	32	48	72
	11-ОКС			
Гепатэктомия	16,16 ± 1,77	14,1 ± 1,70	14,2 ± 2,50	11,76 ± 2,29
	(5)	(8)	(5)	(9)
ЧГЭ+продигиозан	8,32 ± 0,95*	6,75 ± 1,2*	6,88 ± 1,2*	5,34 ± 1,52*
	(5)	(9)	(5)	(7)
	ЛПНП и ЛПОНП			
Гепатэктомия	140,4 ± 7,18	248 ± 32,8	258 ± 21,8	192 ± 19,7
ЧГЭ+продигиозан	232 ± 11,0*	279,4 ± 19,7	327,8 ± 40	187,5 ± 21,1

ровские клетки. Введение крысам внутрибрюшинно продигиозана в дозе 50 мкг приводило через 24 ч к изменению липопротеидного спектра: относительное содержание ЛПВП<sub>2</sub> снижалось, ЛПВП<sub>3</sub> - увеличивалось, несколько повышалась и концентрация ЛПОНП (табл. 23). Через 48 ч отмеченные изменения были еще более выражены, однако при этом отмечалось уже уменьшение количества ЛПНП. Уровень 11-ОКС в крови падал, а содержание суммарной



Таблица 23

Влияние стимуляции СМФ продигозаном на липопротеидный спектр сыворотки крови,  $M \pm m$ 

Условия опыта	Липопротеидный спектр, %			
	ЛПВП <sub>3</sub>	ЛПВП <sub>2</sub>	ЛПНП	ЛПОНП
Интактные животные (17)	$28,8 \pm 1,48$	$51,3 \pm 1,95$	$16,0 \pm 1,25$	$4,0 \pm 0,62$
Через 24 ч после введения про- дигозана (16)	$35,9 \pm 1,68^*$	$42,1 \pm 2,04^*$	$16,7 \pm 1,20$	$5,3 \pm 0,91$
Через 48 ч после введения про- дигозана (5)	$47,7 \pm 3,00^*$	$35,2 \pm 3,80^*$	$6,3 \pm 1,30$	$10,7 \pm 1,30$

\*  $P < 0,05$ .

Таблица 24

Влияние продигозана на содержание глюкокортикоидов, ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови крыс

Показатель	Контроль	Время после введения продигозана, ч			
		24	36	48	72
11-ОКС (5), мкг/л	$138 \pm 0,48$	$70 \pm 1,37^*$	$62 \pm 0,62^*$	$68 \pm 0,60^*$	$78 \pm 1,37^*$
ЛПНП и ЛПОНП, (5) мг/100 мл	$108,4 \pm 21,14$	$125,2 \pm 18,73$	$176,2 \pm 15,76^*$	$120,0 \pm 17,11$	$54,8 \pm 9,25$

\*  $P < 0,05$



фракции ЛПНП и ЛПОНП возрастало через 24 и 36 ч. Через 48 ч отмечено снижение по отношению к предыдущему сроку, наиболее выраженное через 72 ч (табл. 24). Продигозан усиливал митотическую активность гепатоцитов. Аналогичные изменения наблюдались нами в динамике репаративной регенерации печени.

Особенности влияния глюкокортикоидов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП на восстановительные процессы в печени, по-видимому, связаны с изменением активности купферовских клеток (реализуется через них). Однако уместно напомнить, что ЛПНП могут проникать в целый ряд других клеток с помощью специфического рецепторного механизма. Так, к ЛПНП обнаружены рецепторы на фибробластах, гепатоцитах, скелетных мышцах и др. (Stein, Stein, 1976; Brown, Goldstein, 1979). Взаимодействуя с ними, ЛПНП проникают в клетку, где может происходить освобождение содержимого везикулы или взаимодействие ее с лизосомами. В последнем случае под влиянием гидролитических ферментов образуются аминокислоты, свободный холестерин, фосфолипиды и другие соединения, которые используются на пластические нужды клетки. Этот механизм представляет интерес, по-видимому, для любого активно пролиферирующего пула клеток: комитированных клеток костного мозга, клеточных элементов ретикуло-эндотелиальной системы, гепатоцитов и т.д.

В организме на скорость пролиферации могут влиять, кроме указанных, многие другие факторы. Повышают образование предшественников макрофагов эстрогены, некрогормоны — продукты неполного распада аутологичных тканей, микробные эндотоксины и др. Активность самих макрофагов может усиливаться под влиянием опсоинов, цГМФ (холинергическая стимуляция), лимфокинов, комплексов антиген-антитело — СЗ. Более того, макрофаги могут выделять в окружающую среду по механизму экзоцитоза, "реургитации" и в результате собственного распада большое количество биологически активных соединений. Среди них — различные ферменты, монокины, факторы естественной резистентности.

В соответствии с данными литературы ведущая роль клеточных элементов стромы показана также в развитии воспаления. Особенности межклеточных взаимодействий здесь во многом напоминают таковые при репаративной регенерации печени. Воспаление — филогенетически очень древняя биологическая реакция. Она вначале формировалась как чисто пролиферативная местная реакция без участия сосудистого элемента. Фагоцитоз, мезенхимо-паренхиматозные взаимоотношения лежали в основе сохранения структурной целостности организма как представителя вида. Эти первичные механизмы воспаления сохранились до сих пор. Не случайно И.И. Мечников полагал, что "нет воспаления без фагоцитоза". На более поздних этапах эволюции, когда сформировалась сосудистая система и дифференцировались ее основные структурные элементы (эндотелий, адвентициальные клетки), воспаление стало приобретать характер общей системной реакции, появилась миграция клеточных элементов



стремы из других участков тела, лежащих за пределами очага повреждения, повысилась роль гуморального звена регуляции. Именно с этого момента становится справедливым мнение И.В. Давыдовского (1969) о том, что "нет воспаления без сосудов". С формированием и дальнейшим развитием ретикуло-эндотелиальной, эндокринной и нервной систем механизмы воспаления стали более совершенными. Разнообразнее и специфичнее оказалась клеточная композиция, повысилась общая реактивность. Системный характер воспаления стал еще более выраженным. Вслед за И.И. Мечниковым и И.В. Давыдовским мы можем теперь утверждать, что "нет воспаления без нейроэндокринных механизмов регуляции". Это утверждение не выглядит абсурдным, если под воспалением понимать его более поздние эволюционные формы. Так, известно, что деафферентация изменяет сосудистый компонент реакции, усиливает алтеративные изменения, способствует развитию гангрены. Ухудшает развитие воспалительного процесса десимпатизация. Не вызывает сомнения участие в воспалительных процессах гормонов. Гидрокортизон тормозит поступление моноцитов из костного мозга в кровь, в больших дозах подавляет гистиомоноцитарную реакцию в очаге подкожного воспаления (Leibovich, Ross, 1976). Катехоламины, действуя через  $\beta$ -адренорецепторы, повышают содержание цАМФ в макрофагах, угнетают их фагоцитарную и секреторную функции (Higgins, David, 1976). Однако мы уже отмечали, что глюкокортикоиды и, по-видимому, катехоламины не просто ингибируют все функции макрофагов, а изменяют программу действия, ориентируя их на стимуляцию репаративных процессов в очаге повреждения. Тормозит фагоцитарную и секреторную активность макрофагов прогестерон. Напротив, эстрогены усиливают пролиферацию моноцитов в костном мозге, их миграцию в кровь и трансформацию в тканях в макрофаги (Warr, Sljivic, 1974). Вероятно, не случайно макрофаги обладают способностью связывать другие гормоны, такие как тироксин (Klebanoff, Green, 1973), инсулин (DeFronzo e. a., 1978). Печеночные макрофаги при участии  $\Delta^4-3$ -кетостероиддегидрогеназы восстанавливают двойную связь в кольце А кортикостероидов, тем самым способствуя их дальнейшему метаболизму (Sawyer e. a., 1963). Таким образом, все три положения справедливы. Они дополняют друг друга, отражая разную степень сложности структурно-функциональной организации системы воспаления на разных этапах филогенеза. Более поздние механизмы не подменяют, а модулируют более ранние, где первичным является все-таки фагоцитоз.

Воспаление — биологически целесообразная реакция. Она направлена на устранение или ограничение действия повреждающего фактора с последующим восстановлением структуры и функции поврежденного органа (ткани). Это достигается с помощью как гуморальных, так и клеточных механизмов, носящих местный и общий характер. В очаге воспаления центральным следует считать гранулематозный процесс, для которого характерны следующие фазы:



1) первичная альтерация ткани, 2) формирование клеточной гранулемы, 3) деструкция клеток гранулемы и 4) остаточный склероз (инкапсуляция очага воспаления). Альтерации могут подвергаться в равной степени паренхиматозные и стромальные элементы. Она бывает первичной и вторичной. В последнем случае прямое действие повреждающего агента дополняется деструктивными процессами, связанными с развитием микрофлоры, цитопатическим эффектом лимфоцитов и т.д.

Развитие гранулемы в значительной степени обусловлено пролиферацией клеток мезенхимы: гистиоцитов, фибробластов, адвентициальных клеток, эндотелия поврежденных сосудов. Клетки пролиферата объединяются с клетками экссудата. Основную массу их составляют полиморфноядерные лейкоциты. Сюда же относятся моноциты, лимфоциты, эозинофилы, плазматические клетки и др. В зависимости от особенностей и специфики повреждающего агента клеточная композиция в очаге воспаления может варьировать. Так, ревматические гранулемы преимущественно содержат макрофаги, фибробласты и лимфоциты. Туберкулезные гранулемы образованы скоплением эпителиоидных и гигантских клеток в центре и лимфоидных клеток на периферии. Гранулемы при грибковых заболеваниях включают эпителиоидные, плазматические и гигантские клетки. Круглоклеточные инфильтраты с лимфоидными клетками, гистиоциты, эозинофилы, плазматические клетки характерны для аутоиммунных реакций.

Формированию воспалительного инфильтрата способствует также экссудация жидкой части плазмы, выходящей из просвета сосудов. Вместе с нею в очаг воспаления попадают белки крови (альбумины, глобулины, фибриноген и др.), липопротеиды, различные гормоны (катехоламины, глюкокортикоиды и др.). Кроме того, освобождается много местных медиаторов воспаления. Так, при распаде тучных клеток увеличивается содержание гистамина, серотонина, гепарина. Гистамин повышает сосудистую проницаемость и резко усиливает экссудацию. Этому же способствуют тромбоз и стаз в сосудах. Количество образующейся лимфы иногда увеличивается в 4-5 раз, при этом возрастает и содержание белка в очаге воспаления. Идет накопление калия. Растет механическое напряжение в тканях (тумор).

Серотонин вызывает ощущение боли, повышает чувствительность нервных окончаний к механическому раздражению, изменению кислотности среды. Последняя в очаге воспаления может возрасти более чем на порядок. Это обусловлено тем, что при недостаточности кровообращения (тромбоз и стаз) возникает резкий дефицит кислорода и основным энергообразующим процессом становится гликолиз. В результате в тканях появляется избыточное количество молочной кислоты. Развивается метаболический ацидоз. Гепарин снижает свертываемость крови, способствует расширению кровеносных капилляров, активирует липопротеиновую липазу. Последнее может способствовать повышению содержания СЖК в очаге



воспаления в результате гидролиза триглицеридов ЛПОНП. По отношению к интактным клеткам гепарин способен проявлять протективные свойства, предохраняя их от повреждения.

В очаге воспаления белки плазмы крови усиливают фагоцитоз. Это обусловлено присутствием опсонинов, к которым, по-видимому, относится широкий спектр белков крови. Например, свойствами опсонинов обладают некоторые иммуноглобулины. Выделен белок со свойствами опсонина —  $\gamma_2$ -глобулин с молекулярной массой 800 000, содержащий 3,2% нейтральных сахаров. Его кофактор — гепарин (Blumenstock e.a., 1976). Опсонизированные частицы легко поглощаются нейтрофилами и макрофагами. У последних для этой цели существуют специальные  $F_c$ - и C3-рецепторы. Их присутствие показано, например, в кунцевских клетках (Munthe - Kaas e.a., 1975). Через них идет распознавание гетерологичных эритроцитов, грубодисперсных частиц, не обладающих иммуногенными свойствами, и т.д. По-видимому,  $F_c$ - и C3-рецепторы связаны с гуанилатциклазной системой, так как показано, что взаимодействие иммуноглобулинов с одним из них ( $F_c$ -рецептором) активирует макрофаг через цГМФ (Dorrington, 1976). Напротив, активация аденилатциклазной системы резко снижает фагоцитарную активность макрофагов и ориентирует их на инициацию пролиферативных процессов в очаге повреждения.

Фагоцитоз нередко приводит к гибели фагоцитирующей клетки и освобождению в окружающую среду различных медиаторов и ферментов. Выделение их в окружающую среду может осуществляться также в результате незавершенного фагоцитоза по механизму "регургитации" (Weissmann e.a., 1969). Так, под влиянием лизосомальных протеаз фагоцитов повышается секреция биогенных аминов (гистамина, серотонина) из тучных клеток (Seegers, Janoff, 1966). Макрофаги стимулируют также кининовую систему. Все это увеличивает сосудистую проницаемость и экссудативную фазу воспаления. Под влиянием монокинов усиливается приток клеток — эффекторов воспаления. Важную роль в регуляции экссудативных и пролиферативных процессов играют простагландины, активатор пламиногена и другие белки, секретиромые макрофагами. Проникновение в очаг воспаления вместе с экссудатом опсонинов усиливает фагоцитоз.

Большой интерес представляют связи макрофагов с фибробластами. Этот вопрос изучен недостаточно. Однако известно, что активированные макрофаги выделяют в окружающую среду вместе с другими лизосомальными ферментами коллагеназу и эластазу. Под влиянием последних осуществляется распад волокнистых структур соединительнотканной стромы, при этом в участках расплавления соединительной ткани усиливается пролиферация мезенхимных клеток. Показано, что при заживлении кожных ран накопление макрофагов всегда предшествует пролиферации фибробластов (Шехтер и др., 1977). Введение гидрокортизона и макрофагальной антисы-



воротки по окружности кожной раны снижает количество макрофагов в очаге репарации, тормозит накопление фибробластов и образование коллагена (Leibovich, Ross, 1976). Под влиянием протеолитических ферментов фибробласты также могут секретировать коллагеназу, которая, по-видимому, находится в неактивной форме. Под действием плазмина фермент активируется. Фибробласты одновременно выделяют и активатор плазминогена, последний способствует образованию плазмина. Таким образом, весь процесс носит автокаталитический характер. Продукты распада коллагена оказывают стимулирующий эффект на фибробласты. Макрофаги, по-видимому, способны активировать клетки эндотелия сосудов и гладкой мускулатуры. Считается, что последние способны образовывать и выделять в окружающую среду кислые мукополисахариды.

Спектр медиаторов воспаления постепенно меняется. В дальнейшем, когда в очаг воспаления вместе с экссудатом начинают проникать липопротеиды (ЛПВП) и стероидные гормоны, которые поглощаются макрофагами, возможна переориентация последних на инициацию репаративных процессов (смена программы действия), так, как это наблюдалось нами при репаративной регенерации печени. По нашим наблюдениям, активированные макрофаги способны поглощать альбумины, нагруженные СЖК. Это также, вероятно, может отвлекать макрофаг на внутренние метаболические нужды, ориентировать его на контакты с клеточными элементами паренхимы. Возможность контакта между клетками стромы и паренхимы в онто- и филогенезе подробно рассмотрена Т.П. Евгеньевой (1976). Это взаимодействие имеет большое значение для процессов роста и дифференцировки нейронов (Das, Pfaffenroth, 1976), гепатоцитов (Deinman, Fahimi, 1977) и других органоспецифических структур. Кооперативный эффект гепатоцитов и купферовских макрофагов в метаболизме гемоглобина, липидов, желчных пигментов, многих гормонов сегодня не вызывает сомнения.

При благоприятном развитии гранулематозного процесса в период третьей фазы наблюдается прогрессирующая дегенерация клеточных элементов с превращением гранулемы в очаг склероза. При неблагоприятном течении развивается некроз. Для четвертой фазы характерен остаточный склероз, который, вероятно, следует рассматривать как "структурный след адаптации" в условиях воспаления. Схематично межклеточные взаимоотношения в динамике репаративного воспаления представлены на рис. 17. Экстраполируя эти изменения на фазы стресса по Г. Селье, следует отметить, что фазе тревоги соответствуют альтерация и развитие острого воспаления, фазе резистентности — развитие репаративных процессов, образование гранулемы, фазе истощения — некроз (рис. 18).

Наиболее яркое проявление воспалительного процесса — местные изменения в тканях, однако они всегда развиваются на фоне общих изменений, характерных для организма в целом. "Слагаясь в процессе взаимодействия с внешней средой, несмотря на все разнообразие факторов этой среды, воспалительный процесс все же

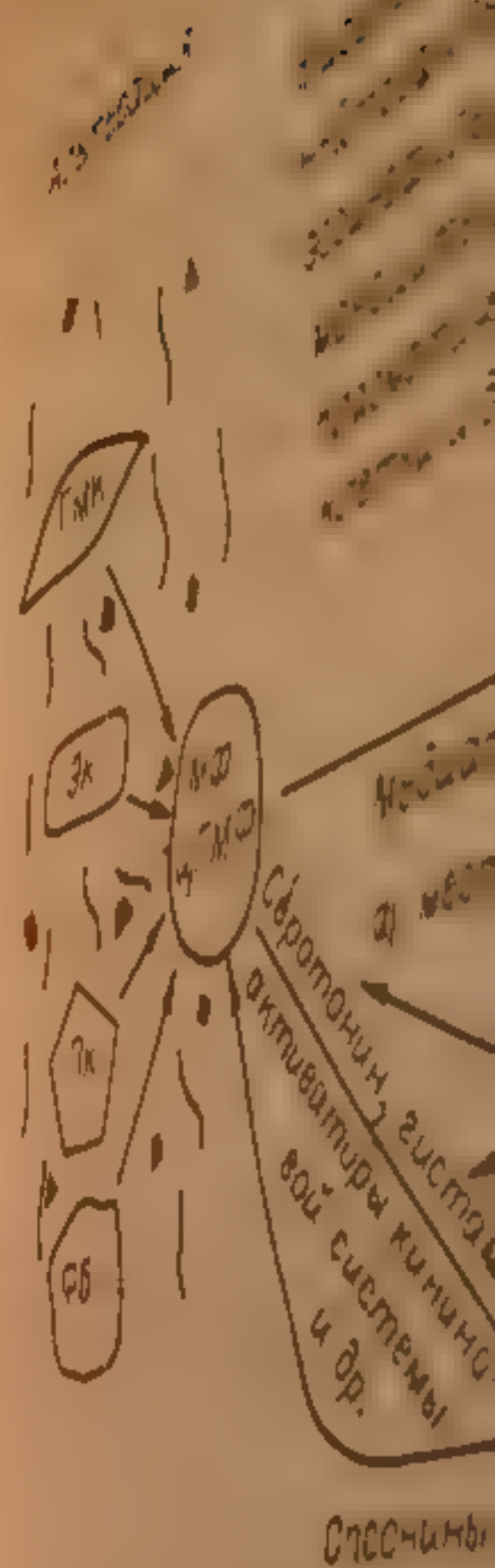


Рис. 17. Межклеточные патительного процесса.



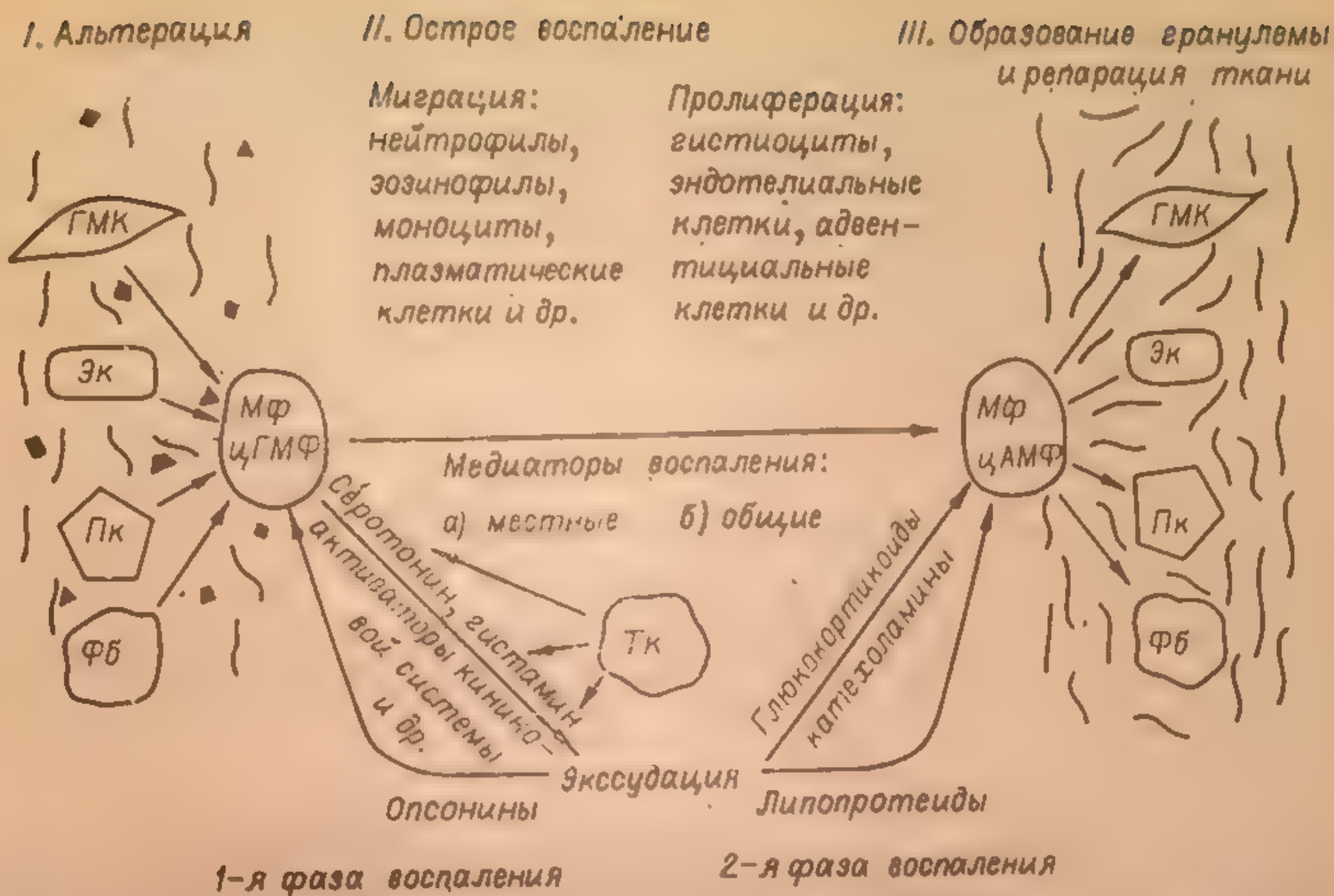


Рис. 17. Межклеточные взаимоотношения в динамике течения воспалительного процесса.

остается относительно однообразным, являя собой некий насыщенный вариациями биологический стереотип. Другими словами, ответная реакция организма в виде воспаления развивается по принципу единства внутренних механизмов, формирующих этот процесс в его морфологическом, функциональном и клиническом выражении" (Давыдовский, 1969, с. 411).

Г. Селье выделяет два варианта адаптационного синдрома: местный (МАС) и генерализованный (ГАС). "Во многих отношениях — но не во всех... МАС соответствует воспалению". Развитие местного (МАС) и генерализованного (ГАС) адаптационного синдрома взаимообусловлено: "поражение тканей сопровождается воспалением, а развивающийся вследствие этого ГАС связан с повышенной секрецией противовоспалительных гормонов. Следовательно, имеет место механизм обратной связи: МАС вызывает ГАС, который (первично через секрецию противовоспалительных гормонов) стремится затормо-

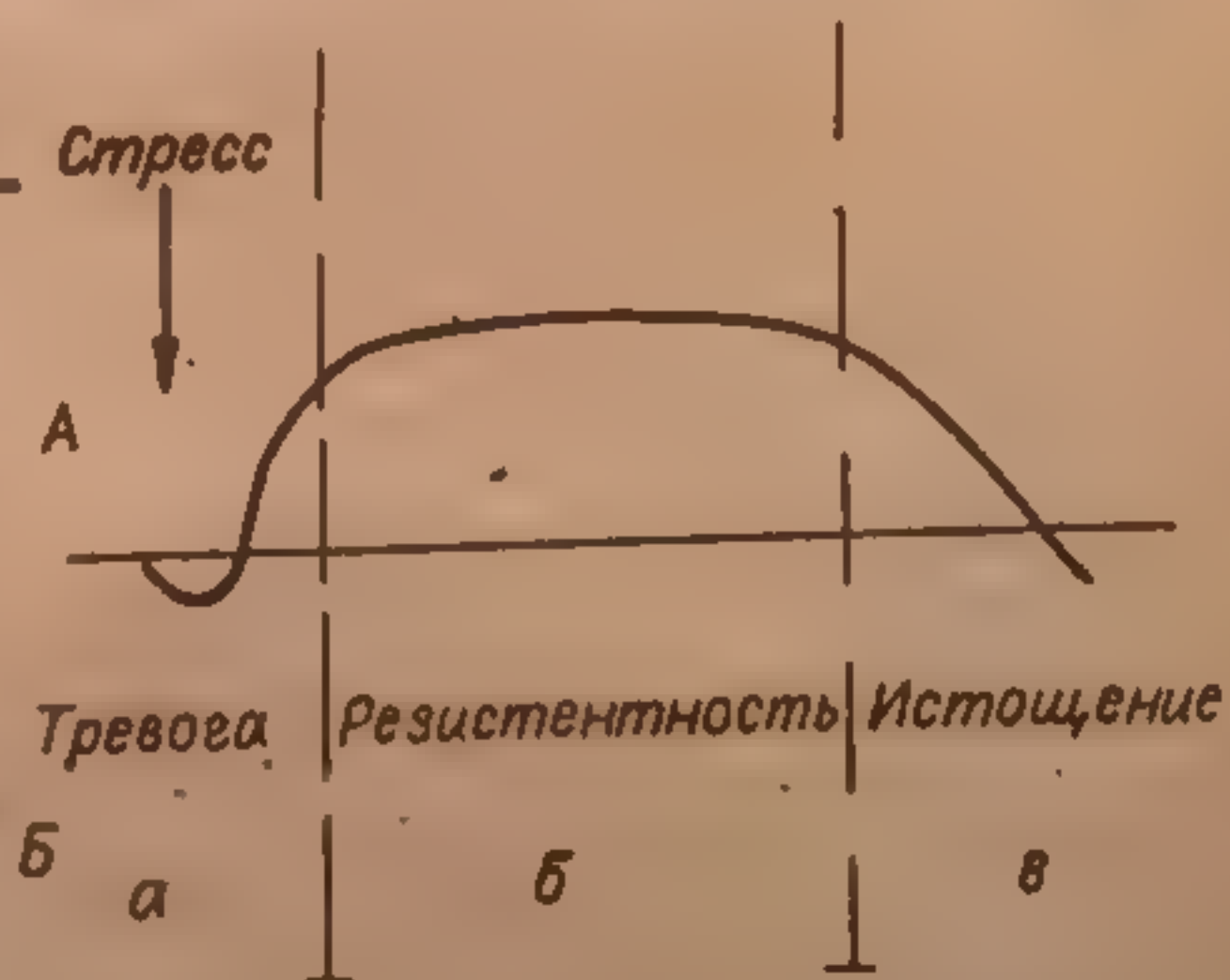


Рис. 18. Течение воспалительного процесса (Б) в различные фазы стресса по Селье (А).

а — острое воспаление; б — образование гранулемы, репарация ткани; в — некроз ткани.



зить МАС, по крайней мере, в отношении главных воспалительных проявлений" (Селье, 1972, с. 63). По существу, Селье выражает ту же мысль, что и И.В. Давыдовский, говоря о единстве внутренних механизмов, формирующих воспалительный процесс в его морфологическом, функциональном и клиническом выражении. Воспаление — это одно из проявлений общей реакции организма, направленной на восстановление его структурной целостности (структурный гомеостаз). Восстановление функции в данном случае связано либо с полным восстановлением органа, его структуры, как это имеет место при репаративной регенерации печени, либо с его частичным восстановлением, при этом дефект заполняется соединительной тканью, а оставшиеся неповрежденные структурные элементы компенсаторно берут на себя функцию утраченных.

Общие изменения в организме при воспалении не исчерпываются реакцией со стороны системы крови, гипофизарно-надпочечниковой системы и т.д. "Наиболее важным слагаемым в общей сумме явлений, характеризующих действие очага воспаления на организм, следует считать иммунологические сдвиги. Можно говорить о принципиальной близости иммунитета к воспалению — все равно, будет ли стоять вопрос о значении иммунитета для воспаления или, наоборот, о значении воспаления для иммунитета" (Давыдовский, 1969, с. 424).

#### Глава 4

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

В организме человека и животных непрерывно протекает синтез огромного числа белков, выполняющих функцию ферментов, гормонов, различного рода переносчиков и т.д. Для этой цели в каждой клетке существует сложный аппарат, который на основе генетических матриц (мРНК) тиражирует белковые молекулы в необходимом и достаточном при данных обстоятельствах количестве. Все они имеют уникальную последовательность аминокислот, которая определяет особенности вторичной, третичной и четвертичной структур. Естественный отбор шел таким образом, что в эволюции сохранялось постоянство структуры каталитических и аллостерических центров ферментов, рецепторных участков регуляторных белков, отвечающих за них фрагментов ДНК и мРНК. Остальные фрагменты молекул подвергались изменениям, но только таким, которые не затрагивали структуры активных центров. Это позволяло, с одной стороны, широко использовать принцип комплементарности для организации процессов жизнедеятельности, с другой — формировать видовую, групповую и даже индивидуальную специфичность белков, т.е. изменчивость одного — это инструмент для сохранения постоянства



другого. Вариации вторичной, третичной и четвертичной структур, обусловленные изменением первичной структуры, не должны отражаться на состоянии активных центров белковых молекул (разрешенные мутации). Только в этом случае можно сохранить неизменными общие принципы организации процессов жизнедеятельности, их регуляцию и одновременно обеспечить безупречную работу всех механизмов.

Смысловая структура белковых фенокопий в организме может меняться под влиянием целого ряда причин: случайные мутации, в том числе и нежелательные; изменение надмолекулярной структуры белка в процессе реализации соответствующей функции (переход в иное термодинамически устойчивое состояние); изменение структуры под влиянием повреждающих факторов (действие высоких и низких температур, ионизирующей радиации, кислот и оснований и т.д.). Частный случай — появление в организме "чужих" фенокопий. Ими могут быть белки, обладающие нежелательным фармакологическим эффектом, бактерии и вирусы, повреждающие клетки макроорганизма. Признаки "чужих" способны приобретать свои, например малигнизированные, клетки. Во всех этих случаях срабатывает система иммунного надзора, которая выбраковывает дефектные ("чужие") фенокопии, повышая, таким образом, надежность работы любой биосистемы. Иммунитет — это один из важнейших механизмов сохранения надежности работы всех звеньев биосистемы, необходимой эффективности и точности.

Конформационные изменения белковых молекул, например ферментов, не только допустимы в организме, но даже необходимы. Более того, они предусмотрены механизмами аллостерической регуляции. Известно, что аллостерические эффекторы, изменяя комплементарность каталитических центров соответствующим субстратам, влияют на скорость ферментативного катализа. Этот принцип очень широко используется в регуляции метаболических процессов. Однако перестройка третичной структуры белков может приводить к таким конформационным изменениям, которые несовместимы с выполнением специфической функции. Такие фенокопии выбраковываются. Для участия в этом процессе иммунной системы необходимо, чтобы данный белок приобрел антигенность. Последнее свойство белков определяется не всей структурой молекулы, а отдельной ее частью — антигенной детерминантой (эпитопом). Последняя представляет собой фрагмент первичной структуры, выступающий на 0,5–3,4 нм над остальной частью молекулы (Williamson, 1976). Таких детерминант в молекуле белка может быть несколько. Свойства антигенных детерминант белку способны придавать также низкомолекулярные соединения небелковой природы. Они получили название гапте-нов. С такими участками молекулы в организме специфически связываются антитела и соответствующие рецепторы лимфоцитов. Наглядное представление о структуре антигенов можно получить из работ по искусственным полиэлектролитам, синтезированным на основе пикратов полиоснований. Показано, что присоединение к поли-



4-винилпиридину или полиакриловой кислоте в качестве антигенной детерминанты тринитрофенильной группировки, играющей роль гаптена, приводило к образованию соединения с активными антигенными свойствами. При введении его в организм вырабатывались антитела на пришитый искусственный гаптен (Петров, Хаитов, 1978, 1979). Следует подчеркнуть еще одно важное свойство антигенов: соединения с различной антигенной специфичностью обладают также и различной иммуногенностью. Экспериментальные исследования позволяют думать, что оба эти свойства зависят от различных структурных элементов молекулы антигена (Sela, 1969; Crumpton, 1974). С одной стороны, антигенная детерминанта должна обладать определенной специфичностью, с другой — иметь еще соответствующее молекулярное окружение. Оно должно быть информативным и характеризоваться достаточным аминокислотным разнообразием. Известно, что иммуногенность у диполипептидов ниже, чем у триполипептидов.

Система иммунного надзора принимает непосредственное участие в катаболизме собственных белков организма. Формирование аутоантител активно протекает и в норме (Grabar, 1974). Показано, что лимфоциты способны распознавать и реагировать на аутоантигены (Wekerle e.a., 1974). И может быть именно в этом заключается основная функция иммунной системы: перманентная элиминация дефектных фенокопий, клиренс внутренней среды организма не только от чужих, но и от собственных антигенов (аутоантигенов). Показано даже распознавание собственных антигенов гистонесовместимости (Shearer e.a., 1976). Целеобразующим фактором такой системы должен быть контроль за качеством функционально значимой информации, направленный на повышение надежности работы биосистемы. Дефектные внутриклеточные белки (фенокопии) становятся объектом аутофагии при участии лизосомального аппарата клетки. В результате экзоцитоза продукты переваривания, в том числе и нерасщепившиеся фрагменты, попадают во внутреннюю среду организма, где могут стать причиной развития аутоиммунного ответа. Работу этого механизма нужно рассматривать как нормальный физиологический процесс.

В условиях стресса повреждающий эффект чрезвычайного раздражителя, несомненно, сказывается на скорости изменения структурных элементов организма. Значительно усиливаются катаболические процессы, увеличивается содержание белков с аутоантигенными свойствами, что и приводит к немедленной реакции со стороны иммунной системы. Не случайно Селье в числе трех признаков стресса называл угнетение тимико-лимфатической системы. Однако, как будет показано ниже, это всего лишь первая фаза стресса, соответствующая фазе тревоги. В дальнейшем количество клеточных элементов увеличивается и наступает фаза резистентности. Реакция со стороны тимико-лимфатической системы весьма характерна для стресса и может рассматриваться как косвенное отражение функции надпочечников. Последняя, как отмечено, также меняется во



времени. Взаимосвязь двух систем (эндокринной и иммунной) при стрессе можно видеть из анализа двух работ (Гурвич и др., 1963; Кокорин и др., 1963). В одной из них рассматривается действие на организм холода (содержание крыс при 17°C до 22 сут), в другой — влияние на крыс рикетсиоза и столбнячного токсина. В первом случае использовался неспецифический для иммунной системы раздражитель, во втором — специфический.

Под влиянием холодового стресса активность надпочечников (косвенно по снижению липидов в коре) повышалась уже через 3 ч от начала воздействия. Уменьшение липидов в надпочечниках продолжалось вплоть до 24 ч. Гипоплазия тимуса с обеднением коры лимфоидными клетками была отчетливо выражена через 12 ч, т.е. спустя 9 ч после появления первых признаков активации надпочечников. Некробиотические изменения в лимфатических узлах развивались также через 12 ч. Через 24 ч отмечались уже нарастающая гиперплазия лимфоидных элементов и восстановление количества плазматических клеток. В крови снижение лимфоцитов наблюдалось через 6–12, восстановление — через 24 ч. Содержание общего белка в крови через 12 ч было повышенным, главным образом за счет альбуминов. Через 24 ч отмечалось снижение количества альбуминов и повышение — глобулинов.

При заражении крыс рикетсиозом или введении им столбнячного токсина изменения в тимико-лимфатической системе были аналогичными описанным, хотя развитие их во времени имело некоторые особенности. Так, при рикетсиозе усиление активности коры надпочечников со снижением в них липидов отмечалось через 3 ч, при этом низкий уровень липидов держался до 5 сут. Через 2 сут появлялись некробиотические изменения в пучковой и сетчатой зонах. В лимфатических узлах признаки плазмолиза наблюдались уже через 6 ч. В лимфоидных тяжах и зародышевых центрах содержалось большое количество детрита. Полное исчезновение тимоцитов с сохранением ретикулярной стромы можно было наблюдать через 5 сут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения тимико-лимфатической системы носят фазовый характер и являются частью общего адаптационного синдрома, независимо от того, обусловлен ли он действием инфекционно-токсического или какого-либо другого агента (холод, формалин и т.д.). Тимолиз, лимфолиз и плазмолиз, определяемые в первую фазу стресса, в дальнейшем сменяются усилением пролиферативных процессов в тимико-лимфатической системе. Целесообразность этих изменений хорошо видна в исследованиях других авторов (Земсков и др., 1965). Ими показано, что периодические кровопускания по 15–20 мл с интервалами в 5–10 дней у кроликов повышали массу лимфатических узлов, усиливали плазмобластическую реакцию, стимулировали образование анамнестических и особенно резко поствакцинальных антител. Известно, что кровопускание есть типично стрессовая ситуация (Gann, Egdaht, 1965), которой также присущи отмеченные неспецифические изменения тимико-лимфатической системы.



Таким образом, в условиях стресса, какой бы природы он ни был, обязательно включаются иммунные механизмы защиты. Они направлены на активную элиминацию из организма поврежденных структур и восстановление постоянства внутренней среды. В период последствий чрезвычайного раздражителя организм возвращается в первоначальное состояние, когда продолжают действовать только интактные макромолекулы (фенокопии). Специфический раздражитель (антиген) в иммунной системе всегда оставляет память — структурный след адаптации. В условиях стресса она проявляет себя в усилении синтеза соответствующих антител.

Во взаимоотношении эндокринной и иммунной систем при стрессе первой принадлежит иницирующая роль. На это указывал и Г. Селье: «Посредством какого-то неизвестного "первичного медиатора" стрессор, поражающий любой участок организма, стимулирует в гипофизе секрецию АКТГ, который в свою очередь побуждает кору надпочечников к выработке кортикоидных гормонов. Последние вызывают острую инволюцию лимфатических органов (лимфоциты, тимус) и исчезновение из крови лимфоцитов и эозинофилов» (1972, с. 37). Сейчас накопилась уже обширная литература, указывающая не только на примат эндокринной системы в иммунном ответе организма при стрессе, но и на чрезвычайно важную роль глюкокортикоидов в развитии иммунологических механизмов резистентности. В качестве примера рассмотрим эндокринную реакцию организма на инфекционно-токсическое воздействие.

Имеются все основания говорить о том, что при любом инфекционном процессе в организме довольно рано повышается активность надпочечников, особенно пучковой зоны коры. Например, у детей, страдающих токсической пневмонией, токсической диспепсией, палатеральным отогенным токсикозом, экскреция 17-оксикортикостероидов в период заболевания усилена и снижается только в процессе выздоровления (Степанова, 1964). У взрослых людей, страдающих крупозной очаговой пневмонией, в лихорадочный период повышено содержание 17-ОКС в крови и в 2 раза увеличена экскреция их с мочой. Реакция коры надпочечников не зависит от клинической формы болезни и таких показателей, как температура тела и лейкоцитоз. Очень важно с точки зрения развития резистентности, что при недостаточной реакции коры надпочечников в острый период пневмония принимает затяжное течение (Холошина, 1967). Повышение активности коры надпочечников зарегистрировано при гриппе, ревматизме, дизентерии, брюшном тифе и других инфекционных заболеваниях. Аналогичные изменения со стороны гипоталамико-надпочечниковой системы выявлены в эксперименте. У морских свинок, отравленных дифтерийным токсином, содержание кортикостероидов в надпочечниках повышено (Bernauer e. a., 1963). У обезьян, страдающих дизентерийным энтероколитом, концентрация 17-ОКС в крови и моче увеличивается пропорционально тяжести заболевания (Гончаров, 1969).

Существуют виды бактерий, которые выделяют токсические



соединения, очень быстро угнетающие функцию коры надпочечников. В этих случаях течение инфекционного заболевания принимает затяжной характер. Так, например, обстоит дело у людей, инфицированных бактериями туберкулеза, при этом отмечается снижение содержания 17-ОКС в плазме крови и суточной порции мочи (Перцовский, Васильева, 1963). Срок заболевания – год. Введение туберкулина больным ревматоидным артритом в дозе, вызывающей сильную кожную реакцию, сопровождается ослаблением экскреции 17-ОКС с максимумом падения на 2-й день (Hamsag-Junet, 1964). К угнетению функции коры надпочечников приводят ревматическая инфекция и, по-видимому, вирус пситтакоза. Состояние инкреторного аппарата поджелудочной железы при инфекционных заболеваниях изучено еще очень плохо. Однако диабетический характер гликемических кризов при инфекционной патологии, например при болезни Боткина у детей, указывает на развитие инсулярной недостаточности ("инфекционный диабет").

Таким образом, инфекционно-токсический процесс характеризуется всеми основными признаками стресса, включая и язвы слизистой желудка и 12-перстной кишки. Он укладывается в представления Г. Селье о фазах развития общего адаптационного синдрома. Угнетение тимико-лимфатической системы (тимолиз, лимфолиз, плазмолиз) соответствует фазе тревоги (alarm reaction). Усиление пролиферации в иммунной системе, активный синтез антител, элиминация белковых структур с антигенными свойствами отвечают фазе резистентности. Этот период может завершиться восстановлением химического состава внутренней среды, полным устранением "метаболических шумов" в организме, а может завершиться развитием иммунодефицитных состояний. Наступает третья фаза – истощения, при этом могут появляться такие признаки, как вирусемия, бактериемия и т.д. с неблагоприятным исходом (рис. 19).

С эндокринными сдвигами в организме при инфекционно-токсическом процессе хорошо коррелируют изменения метаболизма. Они типичны, как и при любом стрессе, в острой фазе. Это убедительно показано в условиях эксперимента. При заражении кроликов *Escherichia coli* или *Staphylococcus aureus* общее содержание липидов в крови повышалось уже через 3 ч. Раньше всего увеличивалось количество СЖК, затем триглицеридов. Фосфолипиды, свободный холестерин и его эфиры накапливались в меньшей степени (Gallin e.a., 1970). Возрастание липидных фракций в крови наблюдалось у кроликов при гипериммунизации их вирусами клещевого энцефалита и западного энцефаломиелита лошадей (Севостьянова, 1972). Увеличение в крови СЖК, триглицеридов, холестерина и, в меньшей степени, фосфолипидов можно наблюдать при сибиреязвенной, туляремической и пневмококковой инфекции.

Изменения при стрессе, обусловленные последним специфическим или неспецифическим для иммунной системы раздражителем, являются весьма сложными. Они свидетельствуют о том, что наряду с энергетическими и структурными важное значение имеют иммунологические аспекты резистентности. Эти три аспекта, прежде



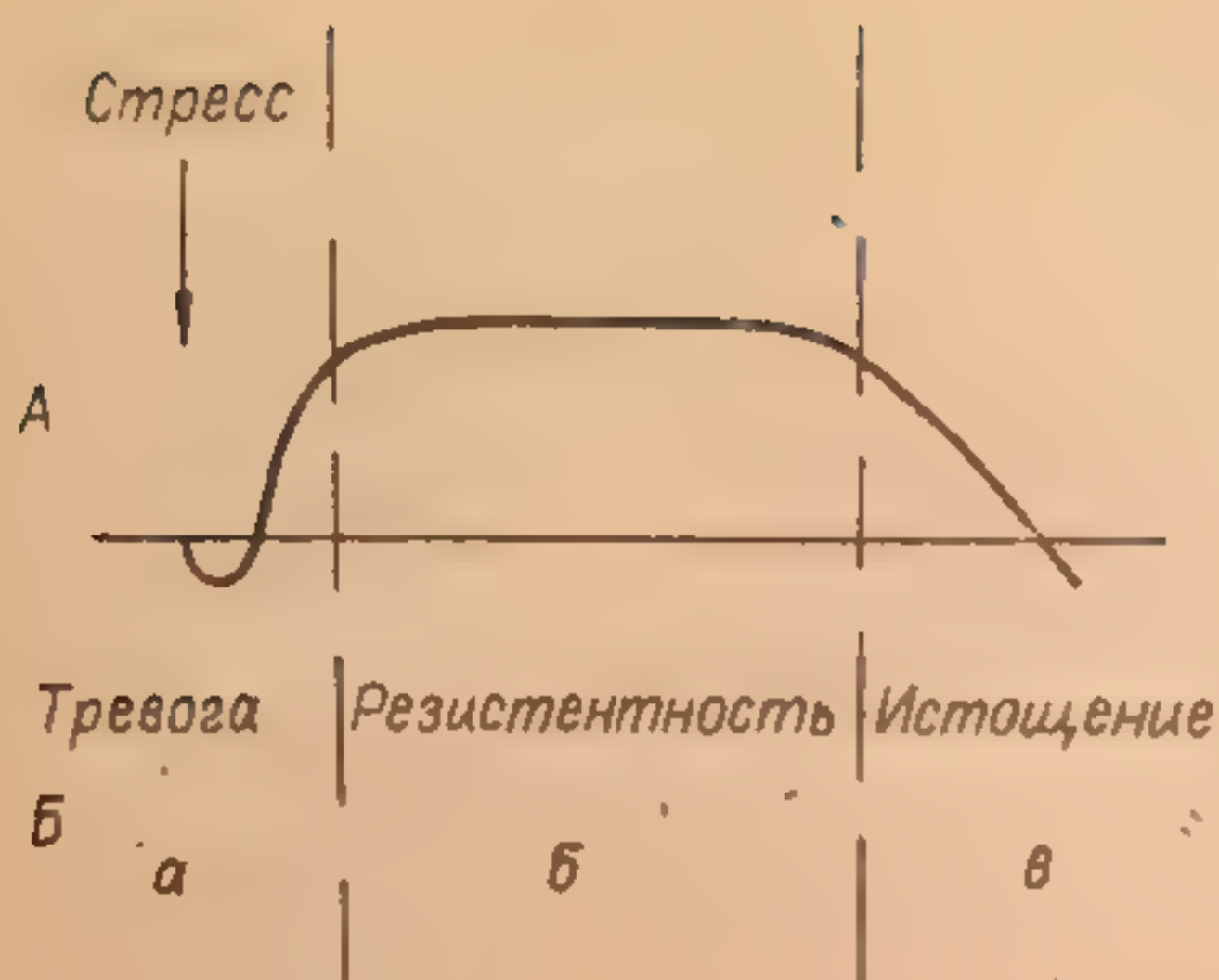


Рис. 19. Развитие иммунологических процессов в организме (Б) в различные фазы стресса по Селье (А).

а – цитоллиз; б – синтез анти-тел; в – иммунодефициты.

Обследовались клинически здоровые молодые люди – строители г. Норильска в возрасте 20–24 лет с различными сроками проживания на Севере – от 1–2 мес до 2 и более лет, в разные сезоны года. Каждая группа включала 20–25 человек. Показано, что адаптация человека к комплексу климатогеографических факторов Заполярья является весьма сложным процессом, затрагивающим, по существу, все системы организма, все виды обмена (Панин, 1978; Панин, Соколов, 1981). Изменения белкового обмена характеризовались достаточно стойкой перестройкой белкового спектра крови (рис. 20). Содержание общего белка независимо от сроков проживания на Севере практически не отличалось от соответствующего показателя у жителей средней полосы России или юга Западной Сибири. У всех обследуемых выявлена гипоальбуминемия, более выраженная в период полярного дня. Количество  $\alpha$ -глобулинов на 40–50% превышало контрольные величины. Уровень  $\beta$ -глобулинов был поднятым только в период полярного дня. Достоверных изменений в содержании  $\gamma$ -глобулинов не выявлено. В связи с этим уместно напомнить, что антитела связаны именно с этой фракцией. Естественно, что отношение альбумины/глобулины существенно ниже на Севере.

Значительные изменения определены со стороны углеводного обмена. Исследования показали, что концентрация сахара в крови в период полярного дня выходит за пределы верхней границы общепринятой нормы, а в период полярной ночи – нижней (см. рис. 20). Для данного параметра критический срок (максимум) – полгода проживания на Севере. Содержание пирувиноградной кислоты в крови

всего, составляют основную триаду целеобразующих факторов в условиях стресса. Они подчеркивают системный характер изменений и важную роль межсистемных взаимоотношений. Последние связаны с действием гормонов и различного рода медиаторов, включая циклические нуклеотиды, простагландины, медиаторы воспаления, иммунитета и др. Несомненно, важную роль в межсистемных взаимоотношениях играют изменения метаболизма, отражающиеся на состоянии внутренней среды организма. Это было показано нами при анализе энергетических и структурных механизмов адаптации. Отражаются они и на состоянии иммунитета, что более наглядно показано нами в условиях хронического стресса.

также значительные изменения в обмене веществ и энергии в период полярного дня и полярной ночи (Селье, 1978). Это связано с изменениями в обмене веществ и энергии у жителей Заполярья. В период полярного дня и полярной ночи наблюдается изменение скорости обмена при адаптации к условиям жизни. В период полярного дня и полярной ночи наблюдается изменение скорости обмена при адаптации к условиям жизни. В период полярного дня и полярной ночи наблюдается изменение скорости обмена при адаптации к условиям жизни.

Липидный обмен у жителей Севера характеризуется признаками активации. В период полярного дня и полярной ночи содержание общих липидов в сыворотке крови различно с контрольными значениями. В период полярного дня и полярной ночи содержание общих липидов в сыворотке крови различно с контрольными значениями. В период полярного дня и полярной ночи содержание общих липидов в сыворотке крови различно с контрольными значениями.

Количество глюкозы (ОКС) у этих лиц оказалось ниже. Содержание витаминов в крови установлено и в процессе адаптации к климатогеографическим факторам, макро-



также значительно колебалось по сезонам: снижалось в период полярной ночи и повышалось в период полярного дня. Аналогичные (синхронные) колебания отмечены и для молочной кислоты. Независимо от сезона и сроков проживания ее концентрация достоверно выше у жителей Заполярья, чем юга Западной Сибири. Однонаправленность изменений сразу трех показателей (сахара, пировиноградной и молочной кислот) свидетельствует о том, что нарушение углеводного обмена при адаптации человека на Севере связано с конечными этапами гликолиза, а именно: с нарушением активности пироватдегидрогеназы (Панин, 1978). Выявлены признаки (по снижению скорости гликолиза в эритроцитах) ингибирования углеводного обмена. Скорость гликолитических процессов в период полярной ночи (декабрь) больше, чем в период полярного дня (июль). Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах существенно не изменена.

Липидный обмен у пришлого населения Заполярья характеризовался признаками активации (см. рис. 20). В условиях полярной ночи содержание общих липидов в сыворотке крови было повышенным, особенно в начальный период адаптации (1-2 мес). В дальнейшем оно несколько снижалось, но у лиц со сроками проживания на Севере 2 года и более (5, 10, 15, 20 лет) оставалось больше, чем у лиц контрольной группы, проживающей на юге Западной Сибири (г. Новосибирск). В период полярного дня количество общих липидов в сыворотке крови уменьшалось. В этот период достоверных различий с контролем не выявлено. Содержание СЖК в сыворотке крови в период полярной ночи возрастало более чем в 2 раза во все периоды проживания на Севере, особенно в первый год. В период полярного дня количество СЖК в сыворотке крови достоверно сокращалось, особенно резко, у лиц со сроками проживания на Севере 6 мес (критический период). В этот же срок во время полярной ночи отмечался максимум уровня СЖК. Содержание суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП также характеризовалось наличием сезонного ритма, который, однако, достоверно выявлялся в течение первых 2 мес жизни на Севере. Через 6 мес в период полярного дня отмечался самый низкий уровень суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП (критический период). Для данной фракции липопротеидов характерно постепенное увеличение уровня пропорционально сроку проживания на Севере. Анализ артерио-венозных разностей по сахару, СЖК, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП показал, что в энергетике мышечной ткани предпочтение отдается СЖК (Панин, 1978, 1980).

Количество глюкокортикоидов в крови (по определению 11-ОКС) у этих лиц оказалось повышенным независимо от сезона года. Содержание витамина С в плазме крови достоверно ниже. Особенно это выражено в период полярного лета. Аналогичная ситуация установлена и при анализе выделения витамина С с мочой.

В процессе адаптации человека к комплексу социальных и климатогеографических факторов Севера перестраивается также обмен витаминов, макро- и микроэлементов. Показано, что организм пере-



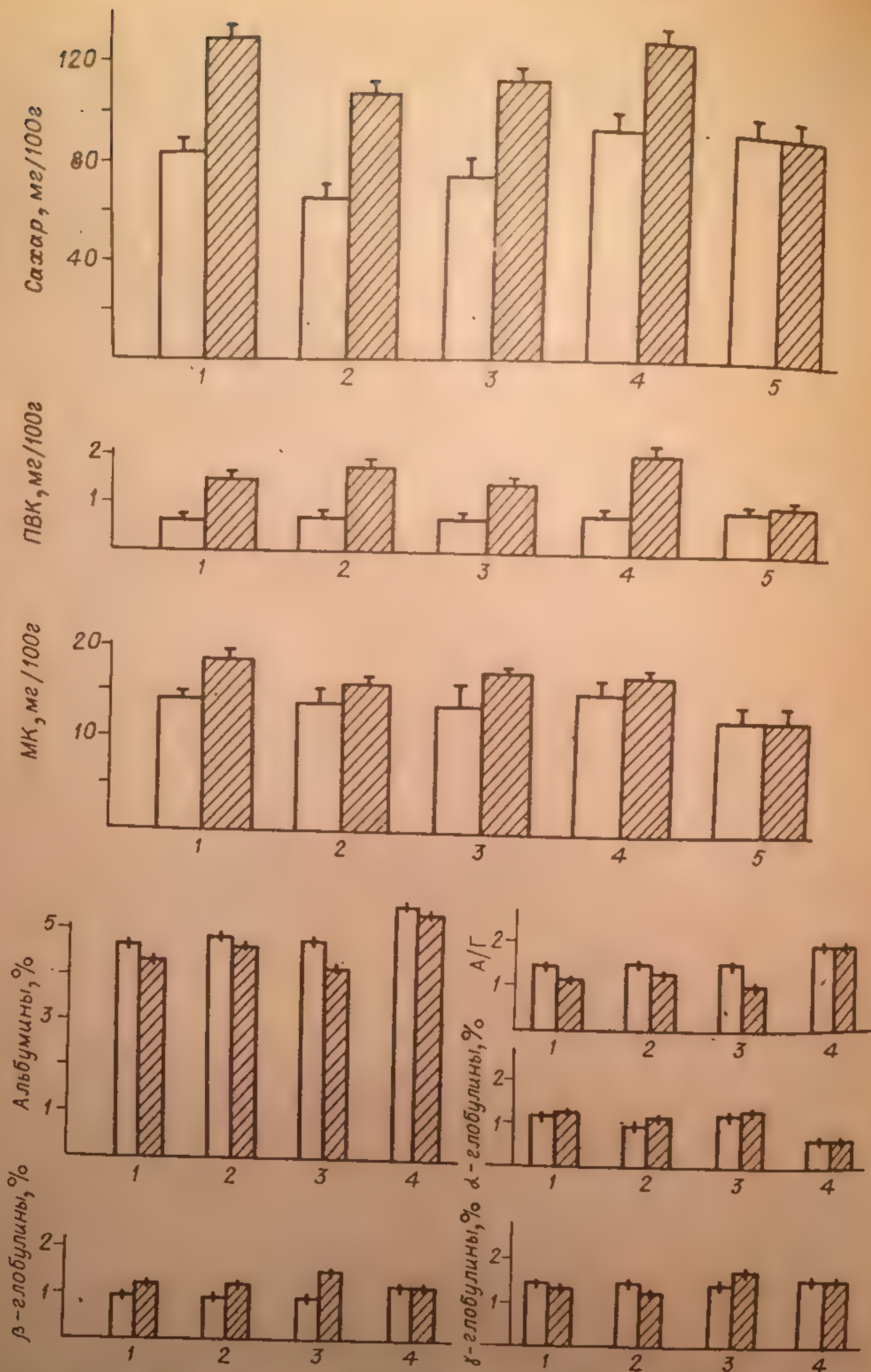
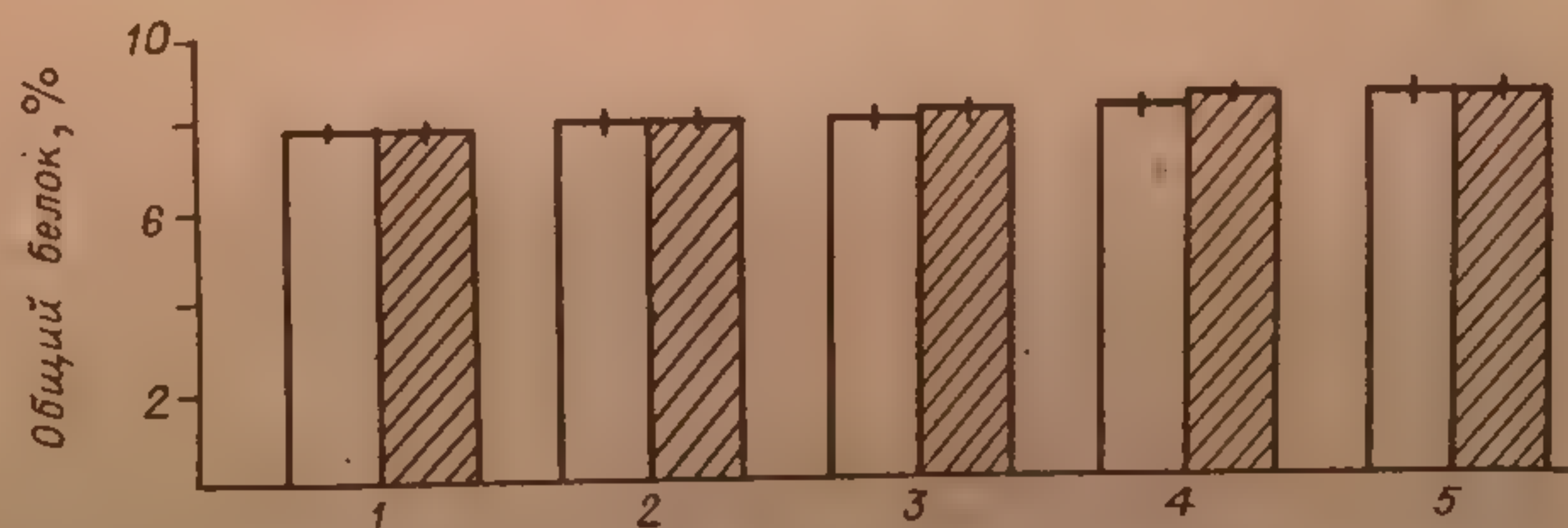
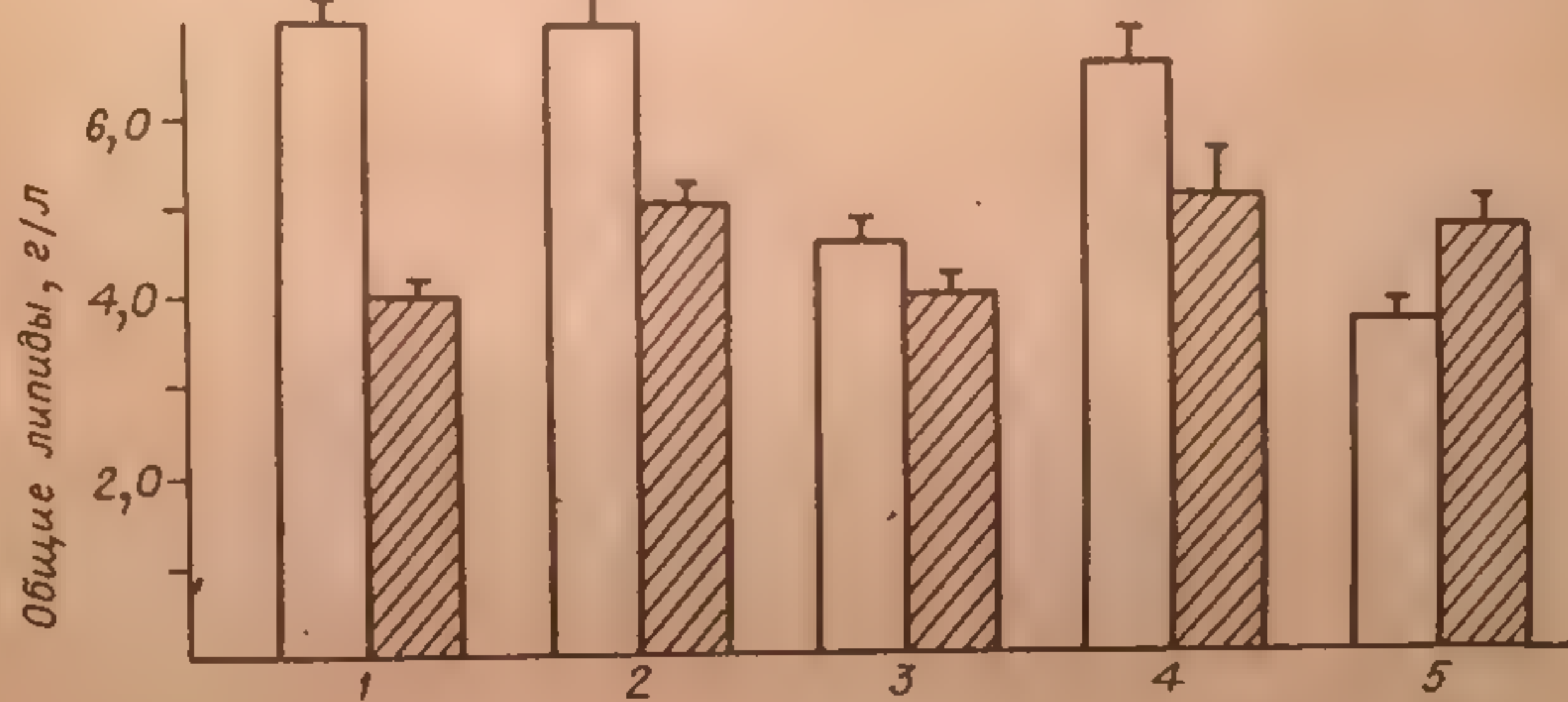
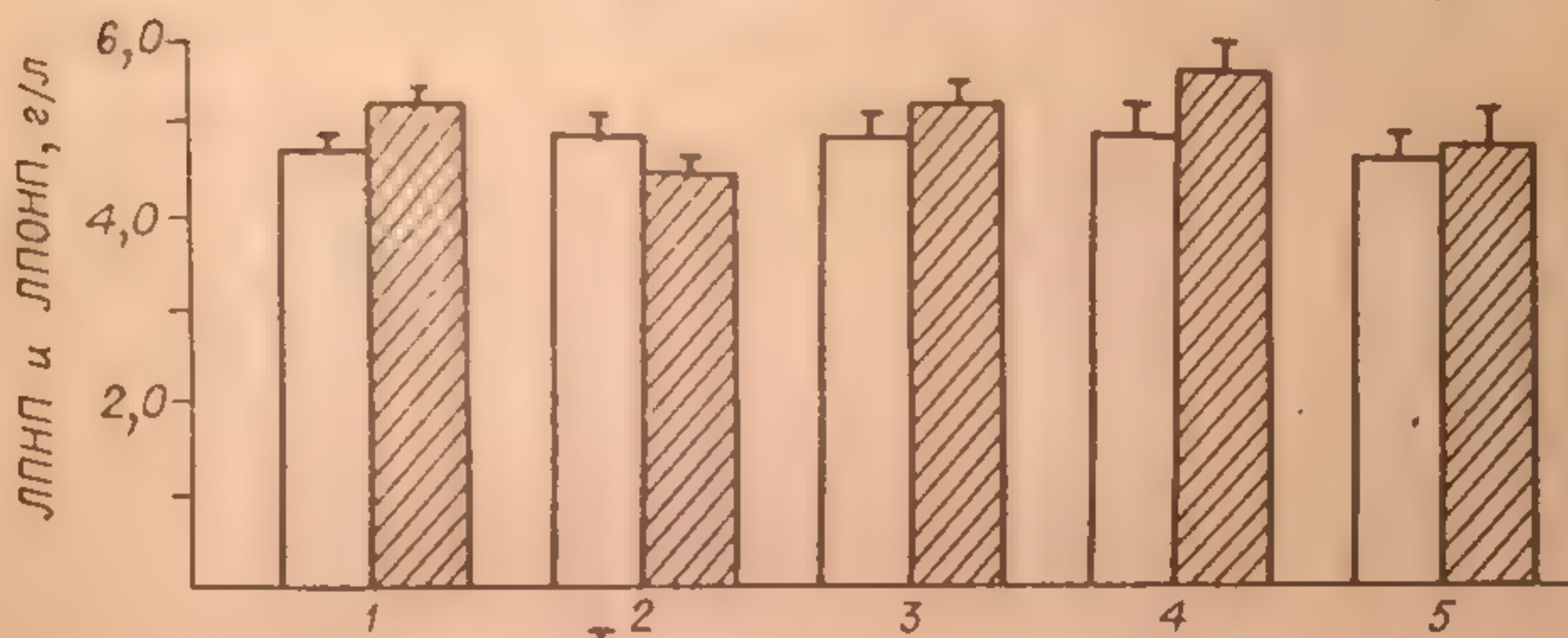
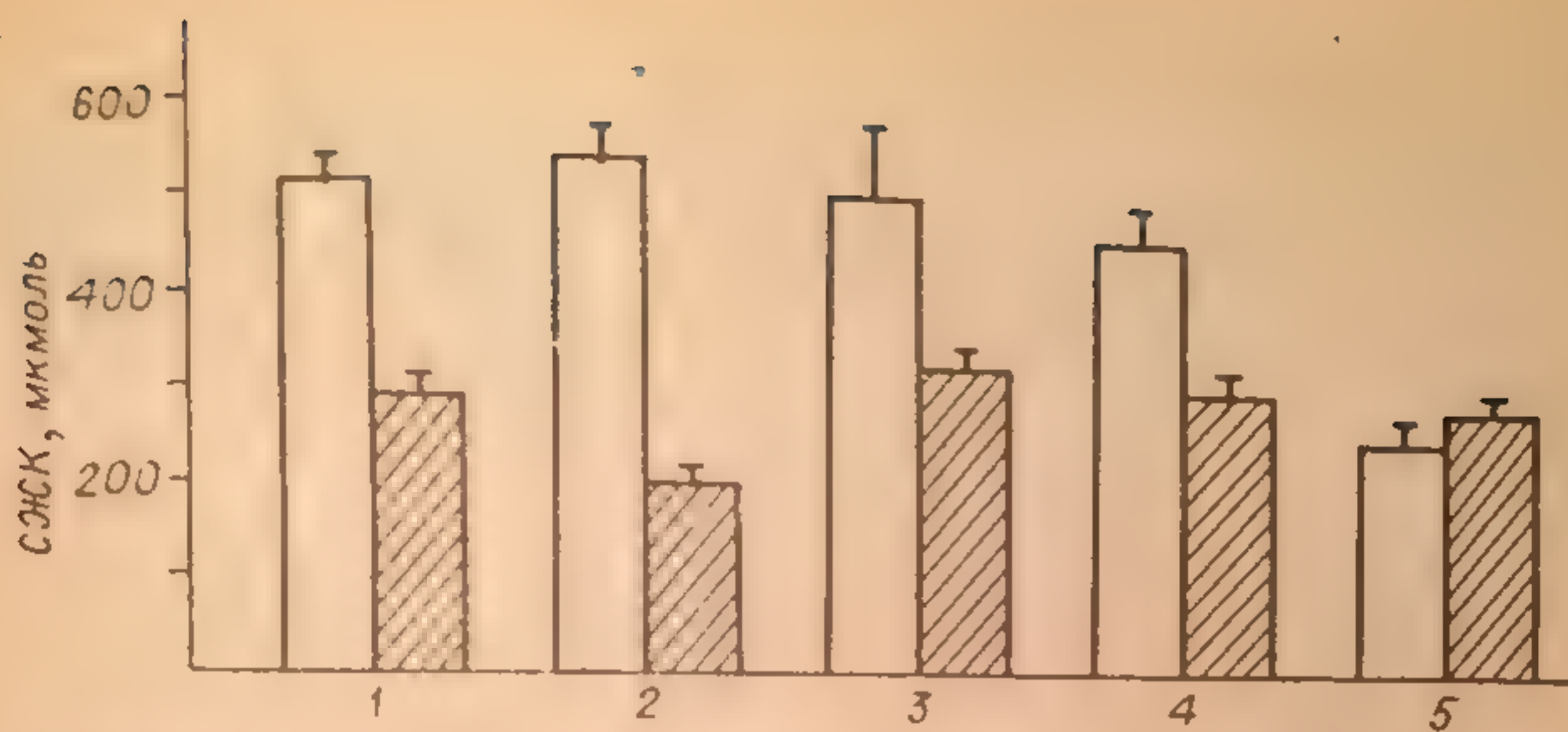


Рис. 20. Изменение биохимических показателей в крови у пришло-го населения Заполярья (г. Норильск) в зависимости от поляр-ного стажа.

1-1-2 мес; 2-полгода, 3-год, 4-2 года, 5-контрольная группа (г. Новосибирск).





ходит на новый уровень гомеостаза. Подробнее эти механизмы изложены нами ранее (Панин, 1978, 1980; Панин, Соколов, 1981). Здесь же представлены результаты только тех работ, в которых одновременно проводились иммунологические исследования. В целом перестройку метаболизма на Севере мы охарактеризовали как "перестройку".

8 Л.Е. Панин



реключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный". С ней оказалось связанным изменение потребности организма в водо- и жирорастворимых витаминах. Здесь проявляют себя особенности межсистемных взаимоотношений в рамках адаптационных изменений обмена веществ. Однако, учитывая, что метаболизм есть фундамент жизнедеятельности любой клетки, составляющей вместе с другими организм как единое целое, включая и неклеточные (опорные) элементы, следует подчеркнуть, что изменение метаболизма естественно отражается на всех других специализированных системах, в том числе и на иммунной. Здесь находят свое отражение идеи детерминизма, когда сложившиеся внутрисистемные функциональные связи за счет влияния межсистемных взаимоотношений начинают приобретать иные качественные и количественные характеристики. При этом нельзя говорить о реализации каких-то простых причинно-следственных связей: данный специфический ответ детерминирован как интегральная составляющая множества самых разнообразных связей. Несмотря на однозначность всех причинно-следственных связей в организме, мы тем не менее можем говорить только об определенной степени вероятности того или иного ответа в количественном и даже качественном его выражении.

Идея детерминизма хорошо проявляет себя в анализе корреляционных связей метаболических и иммунологических показателей, имеющих циркадную периодичность. Так, в данных исследованиях показано, что акрофаза содержания 11-ОКС в сыворотке крови в Новосибирске приходилась на 8 ч 31 мин, в Норильске — на 8 ч 50 мин; СЖК в Новосибирске — на 10 ч 05 мин, в Норильске — на 14 ч 30 мин (обследование в июле). Циркадный максимум суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови в Новосибирске отмечен в 15 ч 06 мин, в Норильске — в 2 ч 10 мин (декабрь). Количество сахара в крови в Норильске имело 12-часовой период с максимумами в 9 ч 40 мин и 21 ч 40 мин. В содержании общего белка в сыворотке крови достоверного суточного ритма не выявлено ни в Норильске, ни в Новосибирске.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что наиболее устойчивый суточный режим характерен только для глюкокортикоидов. Он всегда отмечался утром. Для СЖК и особенно суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП выявлен существенный фазовый сдвиг. Аналогичная ситуация показана для суточного ритма процентного содержания в периферической крови Т- и В-лимфоцитов (Лозовой, Шергин, 1981). Максимум Т-лимфоцитов в Новосибирске приходился на 11 ч, в Норильске — на 4 ч 20 мин, соответственно циркадный максимум В-лимфоцитов в Новосибирске — на 20 ч, а в Норильске — на 11 ч 10 мин (ноябрь). Максимум О-клеток в Норильске определен в 18 ч 20 мин, 11-ОКС в сыворотке крови — в 7 ч 30 мин. Таким образом, для иммунологических показателей установлен тот же фазовый сдвиг, что и для биохимических. Чем это обусловлено?

Оба города — промышленные центры, расположенные в одном



часовом поясе, один (Новосибирск) на юге, другой (Норильск) на севере Западной Сибири. Социальные датчики времени (ритм труда и отдыха, режим питания) здесь одинаковые, природные (фотопериодизм) — различные. В питании норильчан больше используется белково-липидных продуктов. Возможны и другие отличия. Иной метаболический фон, иные датчики времени создают в целом различные условия для формирования эндогенных ритмов в данных населенных пунктах. Влияние глюкокортикоидов на содержание СЖК, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, сахара, Т- и В-лимфоцитов в крови не вызывает сомнения и подтверждено большим количеством экспериментальных исследований. Однако эти связи не являются определяющими в формировании соответствующих ритмов у человека, находящегося в различных климатогеографических условиях. Именно это служит причиной того, что отмечается значительный дрейф акрофаз выше указанных параметров относительно максимума содержания глюкокортикоидов в крови ("плавающий ритм"). В итоге эндогенные ритмы формируются как результат интегрального влияния на данный показатель большого количества как внутрисистемных, так и межсистемных связей, характер которых имеет циркадную периодику и по-разному проявляется в различных социальных и климатогеографических условиях.

В равной степени правомерно утверждать, что в Новосибирске по отношению к Норильску развивается внутри- и межсистемный десинхроноз, как и наоборот. Было бы несравненно хуже, если при переезде человека из Новосибирска в Норильск временная структура связей осталась неизменной. К счастью, ничего подобного не происходит, и это является отражением диалектики взаимоотношений внешней и внутренней среды. Примером многофакторного влияния на уже сложившиеся связи может быть формирование двухпиковых кривых экскреции 17-кетогенных стероидов весной и осенью при однопиковых летом и зимой. При этом в крови ритм глюкокортикоидов оставался 24-часовым (Мошкин и др., 1979). Таким образом, для одного показателя (экскреция глюкокортикоидов) важное значение имеет нормальный ритм суточной фотопериодики, для другого (концентрация глюкокортикоидов в крови) — социальные ритмы, по-видимому, труда и отдыха.

Интересен анализ корреляционных связей некоторых биохимических и иммунологических показателей (табл. 25). Для примера приведем восемь пар показателей, коэффициент корреляции между которыми оценивался 6 раз в сутки. Из иммунологических использовался тест РАЭЛ с экстрактом фибробластов эмбриона человека (показатель клеточного иммунитета) и титр гетерофильных (нормальных) антител по реакции гемагглютинации (показатель гуморального иммунитета). Оказалось, что содержание 11-ОКС имеет очень тесную связь с РАЭЛ в 19 и 23 ч, с нормальными антителами в 7 и 19 ч, с альбуминами в 7 ч, с глобулинами в 7 и 19 ч. Напомним, что циркадный максимум 11-ОКС приходится на утренние часы. Отсутствие достоверной корреляционной связи с РАЭЛ



Таблица 25

Суточная вариабельность коэффициентов корреляции биохимических и иммунологических показателей у пришлого населения азиатского Севера (г. Норильск)

Время су- ток, ч	11-ОКС- РАЭЛ	11-ОКС- гетерофиль- ные антите- ла	11-ОКС- альбуми- ны	11-ОКС- глобулины	Вит. С - РАЭЛ	Вит. С-ге- терофильные антитела	РАЭЛ-гете- рофильные антитела	Сахар - СЖК
11	0,290	0,640	-0,080	0,630	0,470	0,600	0,230	0,152
15	0,724	0,682	-0,514	0,466	0,827*	-0,047	0,645	0,386
19	0,768	0,796*	0,182	0,609	0,706	0,748*	0,565	0,438
23	0,890*	0,675	-0,164	0,044	0,760	0,001	0,688*	0,361
03	0,470	0,048	0,540	-0,015	0,356	0,498	0,003	0,164
07	0,054	0,746	0,649*	0,660*	0,814	0,082	0,672	0,502*

В этот период указы-  
вает на детерминирую-  
щее влияние других свя-  
зей. Более того, послед-  
нее приводит к тому, что  
по отношению к альбу-  
минам и глобулинам знак  
связи в течение суток  
может меняться на про-  
тивоположный. Таким об-  
разом, вероятность свя-  
зи и даже ее характер  
в разное время суток  
оказываются разными в  
зависимости от условий.  
Аналогичная ситуация  
складывается во взаимо-  
отношениях витамина С  
и РАЭЛ, витамина С и  
нормальных антител,  
РАЭЛ и нормальных ан-  
тител, сахара и СЖК.  
Интересно, что с увели-  
чением срока прожива-  
ния на Севере до 2 и  
более лет знак корреля-  
ционных связей менялся  
значительно чаще, прак-  
тически во всех парах.

Представленные дан-  
ные свидетельствуют о  
том, что специфические  
иммунные реакции в ус-  
ловиях хронического на-  
пряжения зависят от влия-  
ния как внутрисистем-  
ных, так и межсистем-  
ных, в том числе и ме-  
таболических, связей.  
Именно это и приводит  
к сдвигу акрофаз суточ-  
ных ритмов ("плаваю-  
щий ритм"), нестабиль-  
ности и даже инверсии  
знака коэффициентов кор-  
реляции в течение суток,  
что определяет детерми-  
нантный характер резуль-







тирующего ответа какой-либо системы в изменяющихся условиях существования. Дестабилизация жестких связей и повышение на этом фоне значимости слабых связей – два признака дестабилизации системы. Примером такого типа стресса в эксперименте могут быть опыты с инверсией светового режима.

Исследования проводились на крысах с искусственным световым режимом. Одна группа освещалась с 6 до 18 ч, другая находилась в инвертированном световом режиме. Корм животные получали *ad libidum* в 12 и 24 ч. Продолжительность эксперимента 3 нед (Панин и др., 1977). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у животных с "нормальным" режимом фотопериодики высокая двигательная активность связана с приемом пищи (22 – 24 ч). Затем она снижалась, но не прекращалась полностью в течение всего последующего темнового периода. Акрофаза содержания 11-ОКС в крови предшествовала началу двигательной активности и приходилась на 19 ч 20 мин. По отношению к глюкокортикоидам ритм накопления суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови был практически в противофазе с максимумом в 5 ч. Максимум лимфоцитов в тимусе приходился на 19 ч 40 мин и почти совпадал с максимумом 11-ОКС. Максимум по тесту РАЭЛ был в 0 ч 50 мин.

Инверсия светового режима привела к перестройке всего циркадного ансамбля. Двигательная активность, связанная с приемом пищи, сместилась на период 10–12 ч. Еще один непродолжительный период активности отмечен с 4 до 8 ч с максимумом в 6 ч 20 мин. Период покоя стал длительнее. Акрофаза содержания 11-ОКС в сыворотке крови предшествовала приему пищи, она отмечена в 8 ч 40 мин. Максимум суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови зарегистрирован в 19 ч 50 мин, т.е. был практически в противофазе к максимуму 11-ОКС. А вот максимум лимфоцитов в тимусе сместился всего на 2 ч 40 мин и приходился на 17 ч. Максимум по тесту РАЭЛ практически не изменился.

Таким образом, перестройка фотопериодики неоднозначно отразилась на временной организации эндогенных ритмов. Ряд показателей: двигательная активность, прием пищи, ритм содержания глюкокортикоидов и суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови – оказался теснее связанным с ритмом фотопериодики. У других показателей (количество тимоцитов и тест-РАЭЛ), связанных с системой иммунитета, более значимыми и устойчивыми в данных условиях были внутрисистемные связи. На этом фоне влияние межсистемных связей (между эндокринной системой и иммунитетом) не существенно, однако признаки дестабилизации прежних связей налично. Как мы уже видели, аналогичная ситуация обнаружена при обследовании пришлого населения азиатского Севера.

Изменение иммунитета у пришлого населения азиатского Севера в условиях хронического напряжения, по данным В.П. Лозового и С.М. Шергина (1981), можно охарактеризовать следующими приэ-



наками: 1) более низкое среднесуточное процентное содержание в крови Т- и В-лимфоцитов независимо от сезона года. Значительное увеличение доли О-клеток; 2) сезонный дрейф акрофаз суточных ритмов этих субпопуляций лимфоцитов. Нестабильность амплитуды ритма Т-клеток в крови в разные сезоны года. Сближение акрофаз ритмов содержания Т- и В-лимфоцитов; 3) отсутствие закономерных связей между ритмами концентрации 11-ОКС и количеством Т- и В-лимфоцитов в крови. Акрофаза О-клеток всегда сохраняла фазовый угол с акрофазой ритма 11-ОКС; 4) повышенное (на 11 ч) количество в крови кортизолчувствительных Т-клеток. Существенное колебание их в течение суток; 5) возрастание числа лимфоцитов, образующих розетки с аутоэритроцитами, связанное, по-видимому, с увеличением количества аутореактивных кортизолчувствительных Т-лимфоцитов, и т.д.

Повышение уровня в крови О-клеток авторы рассматривают как доказательство активного выхода незрелых лимфоидных клеток. Это обстоятельство чрезвычайно важно, если учесть, что в гетерогенной популяции О-лимфоцитов содержатся предшественники зрелых Т-лимфоцитов, чувствительных к тимозину (Goldstein e.a., 1976), предшественники К-клеток, вызывающих антителозависимый лизис клеток-мишеней (Hebert e.a., 1976) и гранулоцитарные стволовые клетки (Oehl e.a., 1977).

Клеточный иммунитет тесно связан с гуморальным, поэтому состояние последнего на Севере дает дополнительную весьма интересную информацию. Неспецифические факторы иммунитета у пришлого населения Заполярья практически на тех же самых людях параллельно изучалось другой группой исследователей (Васильев и др., 1978). Показано, что бактерицидная активность сыворотки (БАС) значительно снижалась уже через 6 мес проживания на Севере. Эта тенденция сохранялась вплоть до 1,5 лет и через 2 года показатель стабилизировался. Титр комплемента закономерно падал в течение первого полугодия, к концу года он увеличивался, превышая исходные величины. Новое достоверное по отношению к исходным данным снижение выявлялось через 2 года. Абсолютные значения титра комплемента в зимнее время несколько ниже, чем в летнее. Динамика титра пропердина такая же, как и у комплемента. Активность лизоцима сыворотки крови и слюны ослабевала к 1,5 годам и стабилизировалась через 2 года. Изменение титра нормальных антител также имело фазовый характер: уменьшение через 0,5 и 1 год, повышение через 1,5 и стабилизация через 2 года. Фагоцитарная активность нейтрофилов (неспецифический фагоцитоз) характеризовалась достоверным возрастанием процента активно фагоцитирующих клеток через 1,5 года со стабилизацией к 2 годам. При этом микробное число у лиц со сроком проживания в Заполярье 1 и 2 года было несколько снижено. Оба показателя в период полярной ночи оказались выше, чем в период полярного лета.

Сопоставление иммунологических и метаболических показателей выявило известный параллелизм. Он проявился в том, что че-

рез погоды про-  
казатели, как са-  
ЛПНП и ЛПОНП, Б-  
антител. К 2 годам  
так и иммунологиче-  
чение первых 2 лет  
мы, типичной для  
ставление о регион  
среды организма и  
нами в 1978 г. (П  
о формировании нов  
янием обмена веще  
анализа и результа  
Адаптация орг  
нического стресса  
межсистемных свя  
ных изменений обм  
нирована ими. Та  
тиды более высоко  
АД ср.) детермини  
ви - общих липидо  
марной фракции ЛП  
роятно, то же сам  
(1972), который  
природы действующ  
связан с изменени  
ослабление фагоци  
ловлено изменение  
ческого обмена с  
жание транспортны  
на состоянии мета  
детельствуют раб  
Востока страны е  
в течение первого  
зателем у жител  
 $\pm 0,5$  и  $22,7 \pm$   
не (Валицкая и  
коштов с активн  
Снижение их ко  
стабилизацией.  
стоянии лейкоци  
них фагоцитарно  
сти организма  
дификации имму  
теля (антигена  
кой метаболиз  
Некотор  
нического стр



рез полгода проживания человека на Севере уменьшались такие показатели, как сахар, общие липиды, СЖК, суммарная фракция ЛПНП и ЛПОНП, БАС, титр комплемента, пропердина и нормальных антител. К 2 годам наблюдалась стабилизация как метаболических, так и иммунологических показателей. Динамика изменений их в течение первых 2 лет характеризует процесс формирования новой нормы, типичной для данного климатогеографического региона. Представление о региональных нормах здоровья, состоянии внутренней среды организма и отдельных его систем впервые сформулировано нами в 1978 г. (Панин, 1978-1980). В данном случае речь идет о формировании новых норм состояния иммунитета и их связи с состоянием обмена веществ, на что указывают данные корреляционного анализа и результаты экспериментальных исследований.

Адаптация организма к действию не только острого, но и хронического стресса развивается в результате перестройки внутри- и межсистемных связей, которая осуществляется на фоне адаптационных изменений обмена веществ и в значительной степени детерминирована ими. Так, например, показано, что у зимовщиков Антарктиды более высокое артериальное давление (АД max, АД min, АД ср.) детерминировано повышенным содержанием липидов в крови - общих липидов, триглицеридов, холестерина, фосфолипидов, суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП (Панин, Соколов, 1981). Это вероятно, то же самое, что и феномен "обусловливания" по Селье (1972), который детерминирует определенный ответ независимо от природы действующего раздражителя, только в данном случае он связан с изменениями метаболизма. Мы допускаем, что некоторое ослабление фагоцитарной активности нейтрофилов может быть обусловлено изменением в них метаболизма. При переключении энергетического обмена с "углеводного" типа на "липидный" высокое содержание транспортных форм жира в крови, естественно, отражается на состоянии метаболических показателей лейкоцитов. Об этом свидетельствуют работы ряда авторов. В условиях Крайнего Северо-Востока страны активность липазы в лейкоцитах сокращалась уже в течение первого года жизни в соответствии с аналогичным показателем у жителей юга Западной Сибири (соответственно  $16,2 \pm 0,5$  и  $22,7 \pm 0,3$  ЕД) и в дальнейшем оставалась на этом уровне (Валицкая и др., 1981). Различий в процентном содержании лейкоцитов с активным ферментом в первые годы жизни не найдено. Снижение их количества отмечалось спустя 4 года с последующей стабилизацией. Несомненно, это результат системных сдвигов в состоянии лейкоцитов, включающих и реализацию специфической для них фагоцитарной функции, что отражается в изменении реактивности организма на Севере (Маянский, 1981). Здесь речь идет о модификации иммунного ответа при действии специфического раздражителя (антигена), которое детерминировано прежде всего перестройкой метаболизма.

Некоторые механизмы перестройки иммунитета в условиях хронического стресса можно понять из анализа работ, которые прово-



дились параллельно другой группой исследователей (Маянский, 1979, 1981). Интересные результаты получены по оценке бактерицидной функции нейтрофилов. В последнее время бактерицидный эффект полинуклеаров связывается с образованием супероксиданионрадикала кислорода, синглетного кислорода и ОН-радикала. В дальнейшем образование гидроперекисей в клетке обусловлено действием НАДФ·Н-оксидазой (Роговин и др., 1977). В стимулированных бактериями лейкоцитах эти процессы резко ускорились. Если в качестве акцептора электронов использовать нитросиний тетразолий, то по образованию нерастворимого диформаза можно судить о бактерицидной активности нейтрофилов. Интактные фагоциты активно поглощают нитросиний тетразолий и затем восстанавливают его при участии НАДФ·Н-оксидазы с образованием нерастворимого продукта (диформаза) темного цвета. В качестве стимулятора лейкоцитов использовали эндотоксин *Serratia marcescens*. Обнаружено, что у пришлого населения Заполярья уже в течение первого года значительно снижалась реактивность лейкоцитов к действию бактериального эндотоксина (Маянский, 1979). Индекс стимуляции оказался в 2-3 раза ниже, чем в контрольной группе (г. Казань), независимо от сроков проживания на Севере. Наиболее высоким он был у лиц с полярным стажем 1-5 и более 10 лет. Результаты свидетельствуют о том, что, по крайней мере, в лейкоцитах скорость образования гидроперекисей снижена и, следовательно, ослаблена их бактерицидная активность. Если принять во внимание, что нейтрофилы относятся к клеткам-эффекторам воспаления, есть все основания говорить об уменьшении реактивности у человека на Севере, способствующем хронизации воспалительных процессов. Естественно, страдают и неспецифические реакции иммунитета. Можно думать, что подавление бактерицидной активности нейтрофилов связано с "метаболическим обуславливанием".

В реакциях специфического иммунитета важная роль отводится в настоящее время системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ) и в первую очередь клеткам Купфера. Обладая высоким гидролитическим потенциалом, связанным с действием лизосомальных ферментов, купферовские макрофаги способны разрушать антигены любой природы. Располагаясь в печеночных синусоидах, они выполняют роль первого фильтра на пути антигена из кишечника в организм. Роль купферовских клеток в реакциях иммунитета не вызывает сомнения. У мышей, стимулированных стильбэстролом, фагоцитарная активность купферовских клеток повышена. Количество бляшкообразующих клеток в селезенке у них на введение бараньих эритроцитов было значительно ниже, чем у интактных животных. Интересно, что в культуре тканей клетки селезенки от этих доноров давали одинаковый иммунный ответ на эритроциты барана (Sljivic e.a., 1977). Напротив, после нагрузки купферовских клеток коллоидным углем даже низкие дозы антигена приводили к выраженному иммунному ответу (Souhami, 1972). Эти результаты свидетельствуют о том, что при блокаде купферовских макрофагов антиген непосредственно



попадает в селезенку и другие лимфоидные органы, вызывая более мощный иммунный ответ организма. При болезнях кишечника, сопровождающихся нарушением проницаемости кишечной стенки, титры антител к различным антигенам микрофлоры или нутриентам оставались нормальными. Кроме того, что купферовские макрофаги могут выполнять роль фильтра по отношению к инородному материалу, в литературе также обсуждается возможность образования в них антигенов в результате незавершенного фагоцитоза (Triger, 1976). Однако эта функция требует еще дополнительных доказательств. Таким образом, титр антител к нормальной кишечной микрофлоре у пришлого населения Заполярья может служить косвенной оценкой состояния купферовских клеток, их элиминирующей по отношению к антигену функции. Определение титров антител с помощью реакции непрямой гемагглютинации к энтеробактериям родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Arizona*, *Proteus*, *Providencia*, *Rettgerella*, *Morganella*, *Serratia* (Маянский, 1976) показало, что с увеличением срока проживания человека на Севере средние величины титров антител прогрессивно увеличивались и с 5 лет и более были достоверно выше, чем в контрольной группе (г. Казань). Максимум антител определен у лиц с полярным стажем от 5 до 10 лет. Затем он несколько снижался (Маянский, 1979).

Одновременно у этих лиц нами проведен баканализ кала. При этом признаков дизбактериоза не выявлено. Всасывательная активность кишечника по D-ксилозному тесту снижена (Панин, 1980). Это пассивное всасывание. Однако активное всасывание, о котором мы судили по резорбции из кишечника витамина  $B_1$  в кровь и содержанию его в кале, существенно не нарушено (Панин, 1980). Таким образом, полученные данные можно использовать как косвенное подтверждение того, что клиринговая функция купферовских макрофагов на Севере в целом снижена. Вероятно, это создает предпосылки для "прорыва" антигенов кишечной микрофлоры в лимфоидную систему организма с последующим усилением иммунного ответа. Мы уже видели, что аналогичная ситуация выявлена и по отношению к полинуклеарам крови. По-видимому, в условиях повышенного содержания липидов в крови последние "перегружают" фагоцитирующие клетки, что отражается на их клиринговой функции по отношению к чужеродному материалу, включая вещества антигенной природы (смена программы действия, феномен метаболического обусловливания). Это создает предпосылки к повышенной сенсебилизации организма к продуктам нормальной кишечной микрофлоры на Севере.

Интересные данные получены при распределении людей в зависимости от содержания антител в крови. Титры антител меньше или равные 1:20 – 1:80 относились к низким, 1:160 – 1:640 – к средним, более 1:1280 – к высоким. У лиц с полярным стажем от 1 до 5 лет значительно чаще низкие титры антител, однако одновременно выше процент лиц с высоким и сверхвысоким титром антител (рис. 21). В группе лиц с полярным стажем от 5 до 10 лет



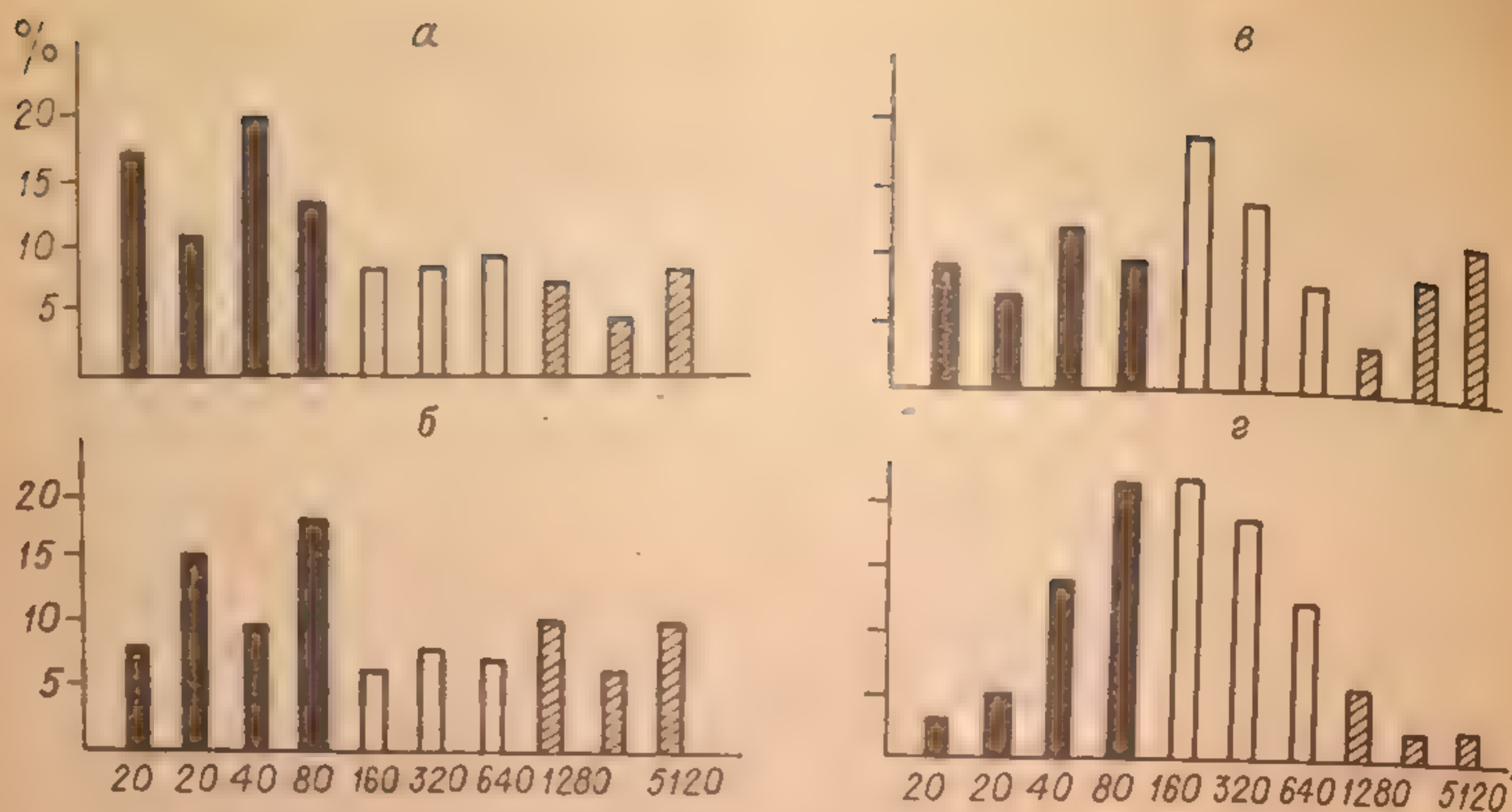


Рис. 21. Распределение титров антител к общей аллергеноактивной фракции энтеробактерий у лиц, постоянно проживающих в условиях средних широт (контроль), и у лиц с разной длительностью проживания на Крайнем Севере (г. Норильск) (Маянский, 1979).  
а - 0,5 - 5 лет; б - 5 - 10 лет; в - > 10 лет; г - контроль.

это расслоение выражено еще больше. У проживших на Севере более 10 лет и родившихся здесь выявлена тенденция к уменьшению процента низких титров антител, в то время как высокие титры зарегистрированы значительно чаще (Маянский, 1981). В контрольной группе наибольшее число лиц имело средние титры антител - от 1:80 до 1:320. Эти результаты позволяют предполагать, что снижению фагоцитарной активности купферовских клеток предшествует активация. Именно данное обстоятельство может объяснить, что одновременно увеличен процент лиц с низким и очень низким титром антител, особенно в первые 5 лет. По-видимому, там, где "купферовский фильтр" функционирует достаточно активно, титр антител к нормальной кишечной микрофлоре низкий, а там, где он "перегружен" иными функциями, связанными с усилением липидного обмена, - высокий. То, что купферовские макрофаги принимают активное участие в обмене липидов, липопротеидов крови, сомнения не вызывает. Здесь проявляется феномен "метаболического обусловливания", приводящий к ослаблению реактивности клеточных элементов РЭС и СМФ. Изменения со стороны кишечника вряд ли могут быть причиной повышения титра антител к кишечной микрофлоре, хотя не исключено сокращение активности секреторных антител типа IgA.

Весьма интересен факт некоторого повышения на Севере бластотрансформации лимфоцитов. Он, вероятно, может быть связан с вы-



сокой активностью макрофагов, участвующих в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Мы уже отмечали, что макрофаги (не имея в виду только купферовские) могут выделять в окружающую их среду факторы, которые оказывают митогенное действие на лимфоциты и усиливают бласттрансформацию, повышают хелперную функцию Т-лимфоцитов, ускоряют дифференцировку В-лимфоцитов в сторону антителообразующих клеток. Присутствие рецепторов  $F_C$  и СЗ на поверхности цитоплазматических мембран макрофагов позволяет им активно поглощать опсонизированные антигены, которые в результате незавершенного фагоцитоза могут попадать во внутреннюю среду организма в высокоиммуногенной форме. Таким образом, система мононуклеарных фагоцитов занимает ключевые позиции в реакциях иммунитета. Изменение ее состояния естественно отражается на иммунологической реактивности в целом. Все это создает предпосылки к тому, что у пришлого населения Заполярья в условиях хронического напряжения (стресса) формируется иная норма реакции, а показатели гуморального иммунитета отражают особенности региональной нормы состояния внутренней среды организма. Для биохимических показателей новые нормативные значения, характеризующие пришлое население азиатского Севера, описаны нами ранее (Панин, 1978).

В целом можно говорить о следующих признаках перестройки иммунитета, характеризующих субэкстремальные районы Крайнего Севера:

- 1) дестабилизация внутрисистемных связей, формирование новых пространственно-временных взаимоотношений; 2) изменение реактивности в системе иммунитета и связанной с ней системе воспаления (снижение фагоцитарной и бактерицидной активности); 3) изменение миграционных процессов иммунокомпетентных клеток и межклеточных взаимоотношений; 4) изменение нормы реакции и формирование иной нормы для показателей гуморального иммунитета; 5) активация антителогенеза и аутоиммунных процессов.

Если при остром стрессе иммунные реакции активируются на основе устойчивых филогенетически сложившихся связей, то при хроническом стрессе система иммунитета переходит на новый уровень гомеостаза. Ему присуща перестройка внутрисистемных взаимоотношений, так что острый стресс на фоне хронического приобретает иную качественную характеристику. Особенности взаимоотношений в системе иммунитета представлены на рис. 22.

Возвращаясь к идее биологического детерминизма, необходимо определить такие его составляющие, как каузализм и кондиционализм. Первый связан с реализацией жестких причинно-следственных связей, приводящих к однозначному ответу. Они, как правило, изучаются наиболее подробно как в области физиологии, так и патологии (логики патогенеза заболевания). Это внутренние операциональные связи, формирующие программу действия любой функциональной системы. Второй связан с влиянием межсистемных связей, не имеющих прямого отношения к реализации той или иной функции.



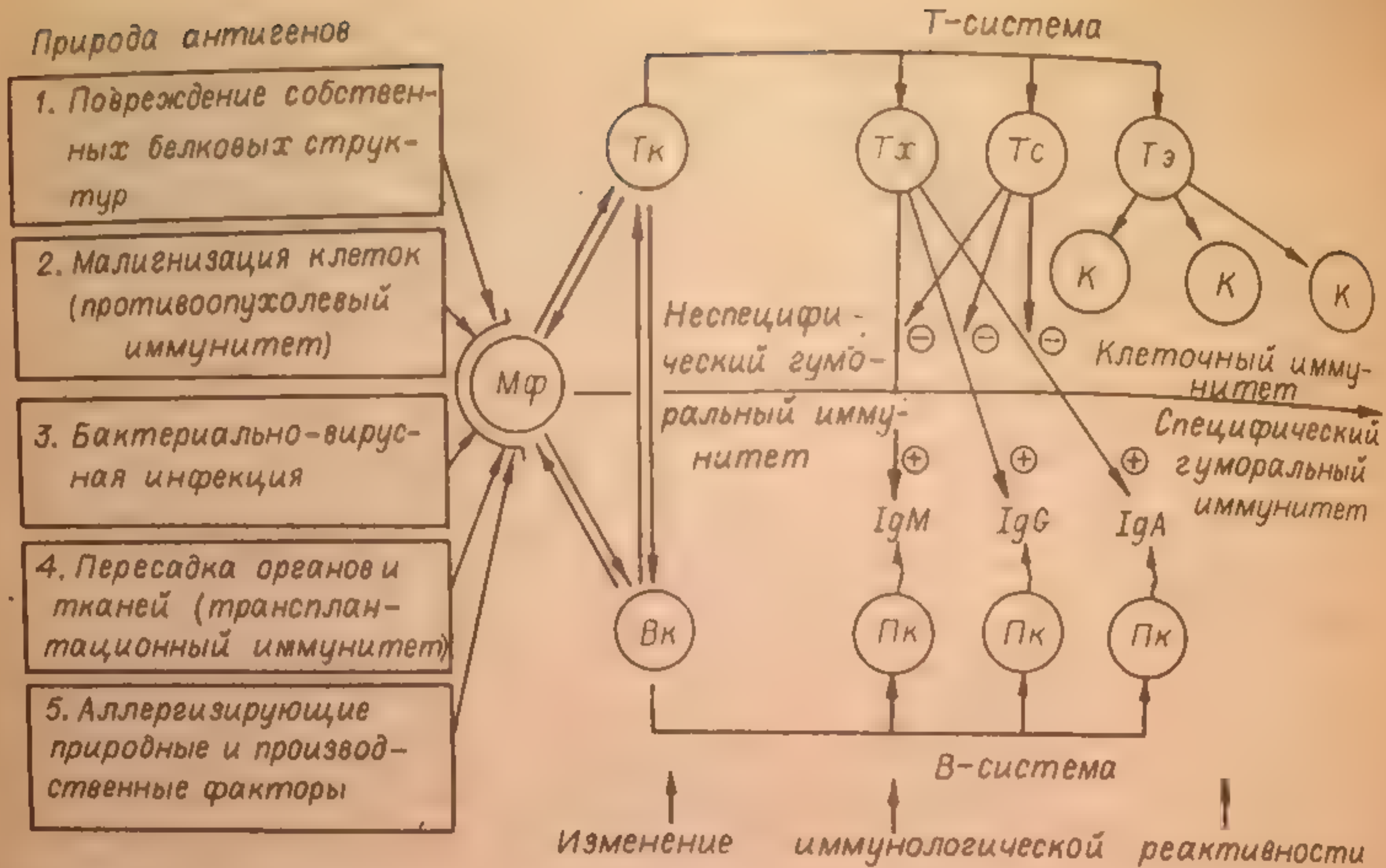


Рис. 22. Динамика иммунологических процессов в условиях хронического напряжения (действие специфического и неспецифического раздражителя).

Обуславливающие факторы: сенсibilизация организма, изменение метаболизма, состояние центральной нервной системы, характер питания и др.

Это внешние, вторичные связи, определяющие условия, в которых проявляются внутренние связи. Они варьируют в разных климато-географических регионах, различаются у каждого индивидуума, их трудно предсказать и полностью определить. Нестабильность условий вносит элемент вероятности в любой физиологический процесс, способствуя его отклонению от среднестатистической нормы. Каузаллизм и кондиционализм не исключают, а дополняют друг друга. Такова диалектика природы.

В условиях острого стресса доминирует каузаллизм, в условиях хронического, напротив, — кондиционализм. Экстраполируя эти представления на систему иммунитета, следует отметить, что при остром стрессе соответствующие специфические и неспецифические реакции выражены в большей степени и с меньшими отклонениями от существующего стереотипа. При хроническом стрессе они протекают на фоне измененной реактивности клеточных элементов в системе воспаления и иммунитета организма, отражаясь одновременно на показателях гуморального иммунитета, — переход на новый уровень гомеостаза. Последний на Севере, вероятно, связан с феноменом "метаболического обуславливания".

Усиление реакций иммунитета при стрессе можно получить под влиянием любых раздражителей: охлаждения, ожога, кровопус-



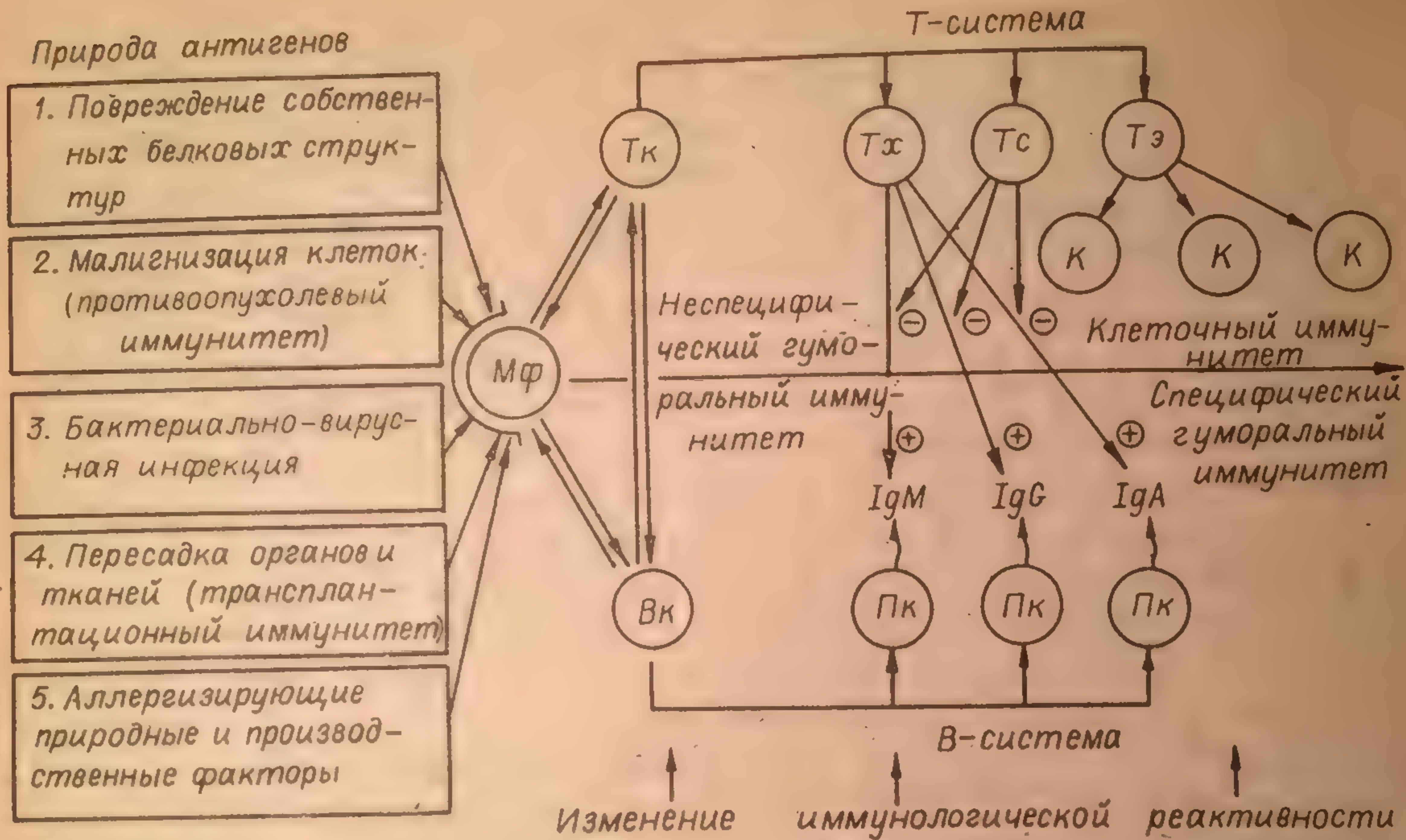


Рис. 22. Динамика иммунологических процессов в условиях хронического напряжения (действие специфического и неспецифического раздражителя).

Обуславливающие факторы: сенсibilизация организма, изменение метаболизма, состояние центральной нервной системы, характер питания и др.

Это внешние, вторичные связи, определяющие условия, в которых



кания, проникновения микроорганизмов, активации латентной бактериально-вирусной инфекции и т.д. В этом проявляется себя неспецифический характер иммунного ответа. Однако, несмотря на это, он носит всегда определенную направленность — повышение синтеза антител. Для всех раздражителей типично одно — повреждающее действие на организм чрезвычайного раздражителя, изменение специфической структуры собственных макромолекул, в первую очередь белков. Такой процесс перманентно протекает и в нормальном организме. Он поддерживает некоторый средний уровень иммунологических процессов, естественно, что при стрессе они активируются. При данных обстоятельствах экспрессия генов на уровне фенотипа "засоряется" ненужной, лишней, а иногда просто вредной информацией. Например, при размножении вирусов для этой цели используется мощный синтезирующий аппарат хозяина. Задача системы иммунного надзора — устранение этой информации с сохранением интактных фенотипов, необходимых для надежной работы биосистемы как в норме, так и в условиях функционального напряжения. Полезная информация, приобретенная в эволюции, в дальнейшем сохраняется и многократно используется природой при конструировании биосистем различной степени сложности.

Отсюда следует, что представления Ф. Бернета (1971) о том, что назначение иммунитета — сохранение генетического постоянства соматических клеток — должны быть уточнены и расширены. С общепризнанных позиций назначение иммунитета — это сохранение постоянства приобретенной в эволюции полезной информации, необходимой для осуществления процессов жизнедеятельности, воспроизводства и дальнейшего прогрессивного развития вида. Отбор информации, полезных признаков осуществляется на уровне не генотипа, а фенотипа. Образно говоря, система иммунного надзора — это отдел технического контроля организма, важнейший атрибут не только онто-, но и филогенеза. С эволюционных позиций — это основной инструмент стабилизации приобретенных признаков.



## ЧАСТЬ II

### ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ СТРЕССЕ.

#### ПРИНЦИП СИСТЕМНОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТРЕССА

##### Глава 1

##### РОЛЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

В изучении гормональной регуляции активности начальных ферментов гликолиза и гликогенолиза достигнуты большие успехи. Подробно изучен механизм фосфорилирования фосфорилазы. Показано, что он контролируется адреналином и повышает активность фермента. Однако наряду с этим известно, что изменение активности фосфорилазы при стрессе носит фазовый характер: усиление ее в начальный период развития стресса сменяется ингибированием фермента в последующем (Панин, Третьякова, 1975), и это несмотря на то, что продукция катехоламинов продолжала оставаться повышенной. Показано также, что под влиянием адреналина скорость гликогенолиза может снижаться (Панин, Третьякова, 1978). Таким образом, молекулярный механизм действия катехоламинов на активность фосфорилазы нельзя считать полностью ясным. Еще менее изучены молекулярные механизмы действия катехоламинов и глюкокортикоидов на активность гексокиназы. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют о том, что ингибирующее действие глюкокортикоидов на активность гексокиназы в печени обусловлено супрессией синтеза фермента в клетке (Ильин, 1969). Влияние катехоламинов на гексокиназу, а также другие механизмы действия глюкокортикоидов на активность фермента в литературе практически не обсуждаются.

Учитывая эти обстоятельства, мы попытались вскрыть некоторые механизмы ингибирующего действия адреналина и гидрокортизона на скорость гликолиза и гликогенолиза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в переживающих срезах печени в течение часа преинкубации не наблюдалось каких-либо существенных изменений гликолиза и гликогенолиза. Отмечалось только снижение скорости образования лактата на Г-6-Ф, однако это не нарушало сложившихся взаимоотношений между ключевыми ферментами гликолиза и гликогенолиза. Скорость анаэробного расщепления



углеводов так же, как и в интактной печени, возрастала в ряду: глюкоза (гликоген), Г-6-Ф, ФДФ. Эти результаты показывают, что ферментом, лимитирующим гликолиз, служит гексокиназа, а гликогенолиз — фосфорилаза. Роль лимитирующего фермента суммарного процесса (гликолиза и гликогенолиза) сохраняется за фосфофруктокиназой (табл. 26). Преинкубация срезов с инсулином не изменяла скорость образования лактата ни на одном из субстратов. Гидрокортизон и адреналин тормозили скорость гликолиза и гликогенолиза, а также образования лактата на Г-6-Ф. Скорость образования лактата из ФДФ оставалась неизменной. Таким образом, можно говорить о перекрестном эффекте действия гидрокортизона и адреналина на ключевые ферменты гликолиза и гликогенолиза.

Регулирующий эффект обоих гормонов не проявлялся на ФДФ, т.е. ниже фосфофруктокиназы. Одинаковый результат действия адреналина и гидрокортизона на ключевые ферменты гликолиза и гликогенолиза, вероятно, связан с существованием общего месенджера, роль которого может играть цАМФ. Действительно, добавление в среду инкубации дибутирил-цАМФ полностью воспроизводило эффект гидрокортизона и адреналина. Последний, как и в предыдущих случаях, не проявлялся на ФДФ. Результаты свидетельствуют о том, что, вероятно, цАМФ играет роль общего месенджера гидрокортизона и адреналина, приводящего к ингибированию гексокиназы, фосфорилазы и фосфофруктокиназы. Этот механизм предполагает рецепцию обоих гормонов на поверхности клеточных мембран, активацию аденилатциклазной системы, повышение концентрации цАМФ в клетке. Дальнейший механизм влияния цАМФ на активность ферментов не представляется настолько очевидным. Он, вероятно, различен для всех трех ферментов.

Добавление гормонов непосредственно к реконструированной системе с использованием супернатанта, полученного при 105000g никакого действия на гликолиз и гликогенолиз не оказывало на всех субстратах. Отсутствие эффекта гормонов в среде, не содержащей клеточных мембран, указывает на необходимость рецепции как для адреналина, так и для гидрокортизона. Однако если существование  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов не вызывает сомнения, то рецепция гидрокортизона на поверхности гепатоцитов требует еще доказательств.

В реконструированной системе, к которой добавлялся супернатант, полученный при 105000g и дб-цАМФ, последний значительно тормозил скорость гликолиза и гликогенолиза в широком диапазоне концентраций — от  $10^{-5}$  до  $10^{-3}$  моль (другие концентрации не исследовались). В данных условиях ингибирующий эффект не проявлялся на Г-6-Ф и ФДФ. Результаты свидетельствуют о том, что снижение скорости гликолиза под влиянием цАМФ связано с ингибированием гексокиназы. Скорость гликогенолиза возрастала только при высоких концентрациях дб-цАМФ —  $10^{-3}$  моль (табл. 27).

При концентрации  $10^{-5}$  —  $10^{-4}$  моль эффекта не обнаружено, в



Таблица 26

Влияние инсулина, гидрокортизона, адреналина и дибутирил-цАМФ на гликолиз и гликогенолиз в переживающих срезах печени крыс,  $M \pm m$ , нмоль лактата  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$

Субстрат	Интактная печень	Переживающие срезы печени				
		Без добавок	Инсулин	Гидрокортизон	Адреналин	Дибутирил-цАМФ
Глюкоза (6)	$9,5 \pm 0,9$	$9,6 \pm 1,1$	$9,9 \pm 1,3$	$7,7 \pm 1,4^*$	$6,8 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,7^*$
Гликоген (7)	$13,0 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,3$	$11,5 \pm 1,1$	$9,2 \pm 1,6^*$	$7,7 \pm 0,8^*$	$7,5 \pm 1,1^*$
Г-6-Ф (7)	$22,1 \pm 1,4$	$16,8 \pm 1,1^{**}$	$16,9 \pm 1,1$	$13,5 \pm 1,4^*$	$12,6 \pm 0,8^*$	$12,7 \pm 1,3^*$
Ф-1,6-диф (7)	$49,8 \pm 3,6$	$42,3 \pm 4,0$	$40,1 \pm 3,6$	$40,6 \pm 3,6$	$42,1 \pm 3,2$	$41,9 \pm 2,6$

\* Достоверные изменения по отношению к контролю (срезы без добавок).

\*\* Достоверные изменения по отношению к предыдущему показателю. Здесь и в следующих таблицах в скобках указано число анализов.

Таблица 27  
Влияние дибутирил-цАМФ на гликолиз и гликогенолиз в печени в реконструированной системе,  $M \pm m$

Субстрат	Без добавок (контроль)	Дибутирил-цАМФ, моль		
		$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$



Таблица 27

Влияние дибутирил-цАМФ на гликолиз и гликогенолиз в печени в реконструированной системе,  $M \pm m$

Субстрат	Без добавок (контроль)	Дибутирил - цАМФ, моль		
		$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$
Глюкоза	$6,6 \pm 0,6$ (9)	$3,8 \pm 0,4^*$ (6)	$3,4 \pm 0,4^*$ (8)	$3,4 \pm 0,3^*$ (6)
Гликоген	$11,5 \pm 0,5$ (10)	$11,4 \pm 0,9$ (7)	$11,1 \pm 1,0$ (7)	$13,5 \pm 0,9$ (6)
Г-6-Ф	$16,1 \pm 0,7$ (10)	$14,8 \pm 0,5$ (7)	$15,8 \pm 0,8$ (8)	$16,7 \pm 1,3$ (5)
Ф-1,6-диф	$36,0 \pm 1,3$ (11)	$35,5 \pm 1,2$ (8)	$35,1 \pm 1,5$ (9)	$37,3 \pm 1,2$ (6)

Таблица 28

Влияние различных концентраций цАМФ на гликогенолиз в супернатанте различных тканей крыс

Ткань	Без добавок (контроль)	цАМФ, моль			АМФ, $10^{-3}$ моль	Г-1-Ф; 3 мм
		$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$		
Печень	$9,6 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,8$	$10,6 \pm 0,6^*$	$12,9 \pm 0,8^*$	$13,7 \pm 1,4^*$	$13,0 \pm 0,7$
Мозг	$31 \pm 2,8$	$35 \pm 2,8$	$41 \pm 6,6^*$	$64 \pm 6,3^*$	$77 \pm 3,6^*$	$71 \pm 3,5$
Сердце	$61 \pm 8,6$	$70 \pm 10^*$	$70 \pm 10^*$	$72 \pm 9,7^*$	$94 \pm 8^*$	$104 \pm 10$
Мышца	$85 \pm 14,4$	$93 \pm 13^*$	$102 \pm 17^*$	$112 \pm 17^*$	$150 \pm 10^*$	$150 \pm 8,$



Таблица 29

Влияние циклических нуклеотидов и белкового ингибитора протеинкиназы на скорость гликолиза и гликогенолиза при добавлении их к супернатанту печени и надпочечников (105 000 g), моль

Субстрат	Без добавок (контроль)	цАМФ, $10^{-5}$	2', 3'-АМР, $5 \times 10^{-5}$	2', 3'-АМФ+ +цАМФ	ИПК	ИПК + цАМФ
Печень						
Глюкоза (12)	$8,0 \pm 0,6$	$5,7 \pm 0,5^*$	$7,9 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,7^*$	$8,6 \pm 0,7$	$7,9 \pm 0,8^*$
Гликоген (11)	$8,3 \pm 0,7$	$7,7 \pm 0,9$	$8,9 \pm 0,9$	$8,4 \pm 1,0$	$9,4 \pm 1,1$	$9,7 \pm 1,2$
Г-6-Ф (10)	$16,3 \pm 2,2$	$16,1 \pm 2,3$	$15,9 \pm 2,0$	$16,7 \pm 2,6$	$17,6 \pm 2,5$	$17,7 \pm 2,0$
Ф-1,6-диФ (9)	$34,8 \pm 4,7$	$34,7 \pm 5,2$	$35,8 \pm 5,0$	$33,0 \pm 5,3$	$35,8 \pm 5,0$	$35,5 \pm 5,1$
Надпочечники						
Глюкоза (8)	$11,3 \pm 1,5$	$13,2 \pm 1,6^*$	$11,8 \pm 0,9$	$12,5 \pm 1,4$	$12,1 \pm 1,3$	$14,4 \pm 1,4$
Гликоген (7)	$14,1 \pm 1,1$	$15,0 \pm 1,4$	$14,7 \pm 1,5$	$16,8 \pm 2,5$	$16,1 \pm 1,4$	$15,2 \pm 1,3$
Г-6-Ф (9)	$31,4 \pm 4,2$	$35,1 \pm 4,0^*$	$30,5 \pm 2,5$	$35,6 \pm 4,8$	$31,7 \pm 4,8$	$37,3 \pm 4,7$
Ф-1,6-диФ (7)	$49,7 \pm 7,0$	$49,6 \pm 5,7$	$52,4 \pm 6,2$	$53,6 \pm 6,2$	$53,5 \pm 7,0$	$53,4 \pm 5,1$

Примечание. ИПК — белковый ингибитор протеинкиназы.

\* Достоверные изменения по отношению к предыдущему показателю.



равной степени как и снижения скорости гликогенолиза, наблюдаемое *in vitro* с дб-цАМФ в переживающих срезах печени или *in vivo* под влиянием стрессовых ситуаций (Панин, 1978).

Не отмечено также уменьшения скорости образования лактата на Г-6-Ф, что указывало на отсутствие ингибирующего эффекта по отношению к ФФК, хорошо проявляющего себя при инкубации срезов печени с дб-цАМФ. Таким образом, в данных условиях из трех ферментов только гексокиназа ингибировалась непосредственно под влиянием цАМФ. Ингибирование фосфорилазы и фосфофруктокиназы оказалось возможным только в опытах с переживающими срезами крыс, что, вероятно, связано с существованием еще какого-то механизма, модулирующего действие гидрокортизона, адреналина и внеклеточного дб-цАМФ на активность указанных ферментов. Что же касается гексокиназы, то здесь ингибирование, очевидно, связано с фосфорилированием фермента под влиянием активированной протеинкиназы.

В реконструированной системе цАМФ оказывал более выраженный стимулирующий эффект на скорость гликогенолиза, чем дб-цАМФ во всех исследуемых тканях (табл. 28). Степень активации гликогенолиза зависела от концентрации цАМФ в среде инкубации. Наиболее выражена она была в мозге: при концентрации  $10^{-3}$  моль превышала 200%. Значительно возрастала скорость гликогенолиза в печени — на 43%, меньше в мышцах — на 30 и сердце — на 18%. При концентрации  $10^{-5}$  моль увеличение активности не превышало 10%. Однако даже при высоких концентрациях цАМФ в среде инкубации скорость гликогенолиза не достигала величин, которые можно было наблюдать при добавлении АМФ-специфического активатора фосфорилазы В. Ниже она была и по отношению к скорости гликогенолиза на Г-1-Ф, за исключением печени. Полученные результаты согласуются с данными Сазерленда и соавторов (Sutherland e. a., 1960), впервые показавших активацию фосфорилазы под влиянием цАМФ, однако они противоположны результатам, полученным нами *in vivo* в условиях стресса или *in vitro* при добавлении к срезам печени адреналина, гидрокортизона или дб-цАМФ. Таким образом, целесообразно говорить о фазовом характере действия адаптивных гормонов и цАМФ на активность фосфорилазы в тканях, о существовании дополнительного механизма, модулирующего эффект гормонов и цАМФ.

Выше отмечалось, что добавление в среду инкубации цАМФ к реконструированной системе ингибировало гликолиз и не влияло на скорость образования лактата из гликогена (табл. 29). Эти результаты указывают только на ингибирование гексокиназы. Действие цАМФ весьма специфично. Замена его на 2',3' - АМФ никакого эффекта не оказывала. Совместное добавление в среду инкубации цАМФ и 2',3' - АМФ по-прежнему приводило к ингибированию гликолиза, т. е. между этими нуклеотидами не установлено конкурентных взаимоотношений за участки связывания на поверхности



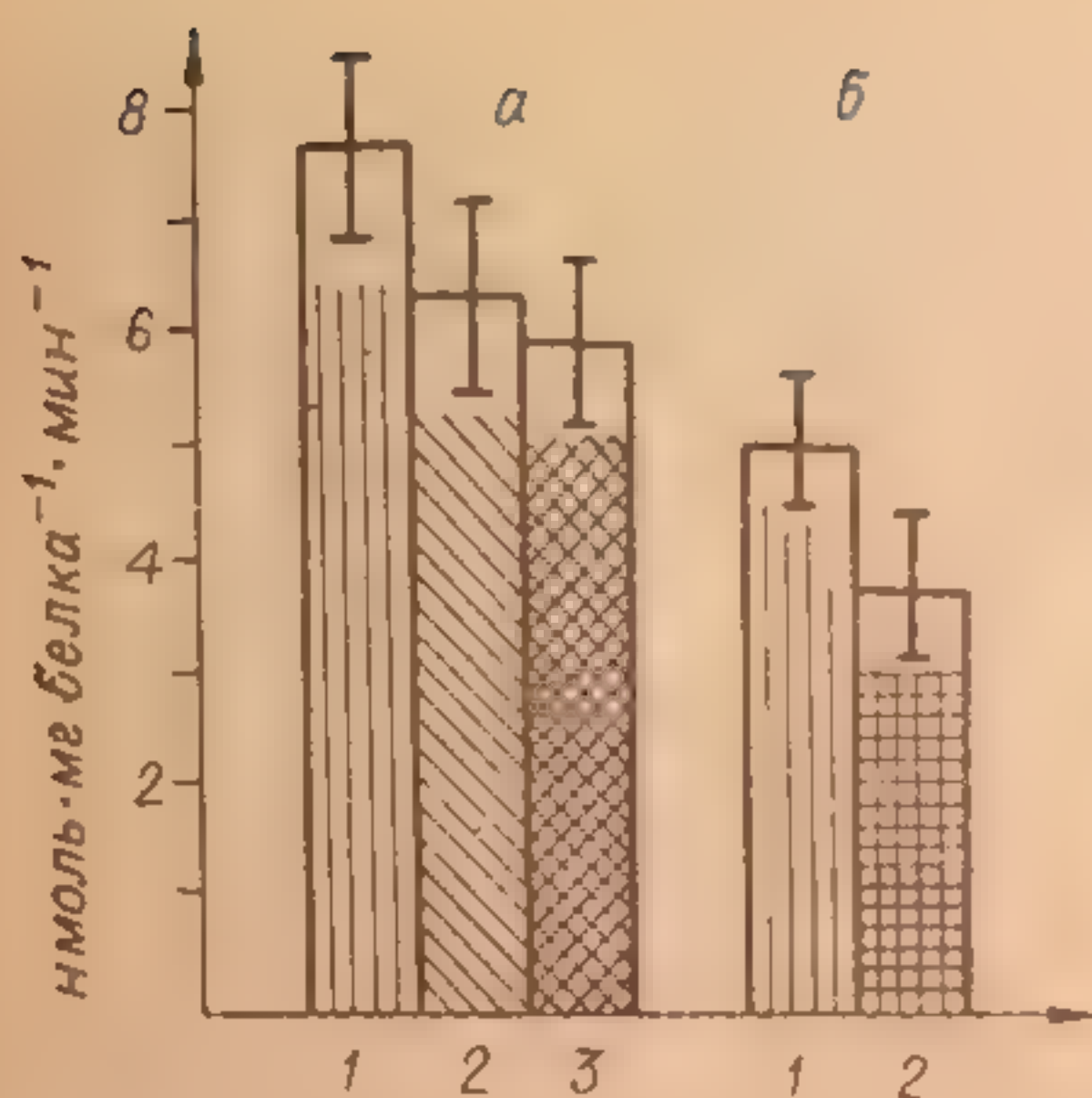


Рис. 23. Изменение активности гексокиназы в переживающих срезах печени белых крыс в норме (1,а), при добавлении адреналина (2,а) и глюкагона (3,а); в норме (1,б) и при добавлении дб-цАМФ (2,б).

протеинкиназы, хотя доза 2',3'-АМФ была в 5 раз выше. Добавление в среду инкубации белкового ингибитора протеинкиназы (ИПК), а также совместное добавление белкового ингибитора протеинкиназы и цАМФ не изменяло скорость гликолиза по отношению к контролю, однако во втором случае она была несколько ниже, чем в первом. Белковый ингибитор протеинкиназы практически полностью снимал ингибирующее действие цАМФ на активность гексокиназы в печени. На других субстратах в данных условиях не обнаружено влияния цАМФ на скорость образования лактата, поэтому никакие иные добавки не действовали.

Аналогичные эксперименты поставлены на надпочечниках. Известно, что у животных в состоянии стресса в надпочечниках скорость гликолиза и гликогенолиза возрастает. Механизм ингибирования фосфорилазы и гексокиназы, показанный нами для печени и других органов, в надпочечниках не проявлялся: скорость образования лактата из глюкозы, гликогена, Г-6-Ф и ФДФ при всех условиях эксперимента в надпочечниках практически не изменялась (см. табл. 29). Несколько выше она была на Г-6-Ф при добавлении цАМФ по отношению к контролю, а также в присутствии белкового ингибитора и цАМФ по отношению к белковому ингибитору. Отсутствие ингибирующего эффекта цАМФ, а также других добавок, вероятно, связано с тем, что в надпочечниках нет соответствующей цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая есть в печени и других тканях. Большой интерес представляет активация гликолиза и гликогенолиза в надпочечниках при стрессе, однако выяснение условий, способствующих этому, не было предметом нашего исследования.

При определении активности гексокиназы в переживающих срезах печени крыс после их преинкубации с дб-цАМФ ( $10^{-5}$  моль), глюкагоном ( $10^{-8} - 10^{-7}$  моль), адреналином ( $10^{-6}$  моль) в течение 15-30 мин обнаружен достоверный ингибирующий эффект (рис. 23). Интересные результаты дали опыты с преинкубацией супернатанта печени крыс, полученного при 105 000g, с АТФ ( $10^{-4}$  моль), цАМФ ( $5 \cdot 10^{-5}$  моль) и  $MgCl_2$  ( $5 \cdot 10^{-4}$  моль). В среду инкубации добавлялся меченный по  $\gamma$  фосфору АТФ (0,25 мКи). Продолжительность инкубации 15 мин при 25°C. Процедура выделения и очистки гексокиназы включала следующие операции: 1) осаждение белков сульфатом аммония до 60% насыщения и растворение осадка в К-фосфатном буфере, содержащем ЭДТА и меркаптоэтанол; 2)



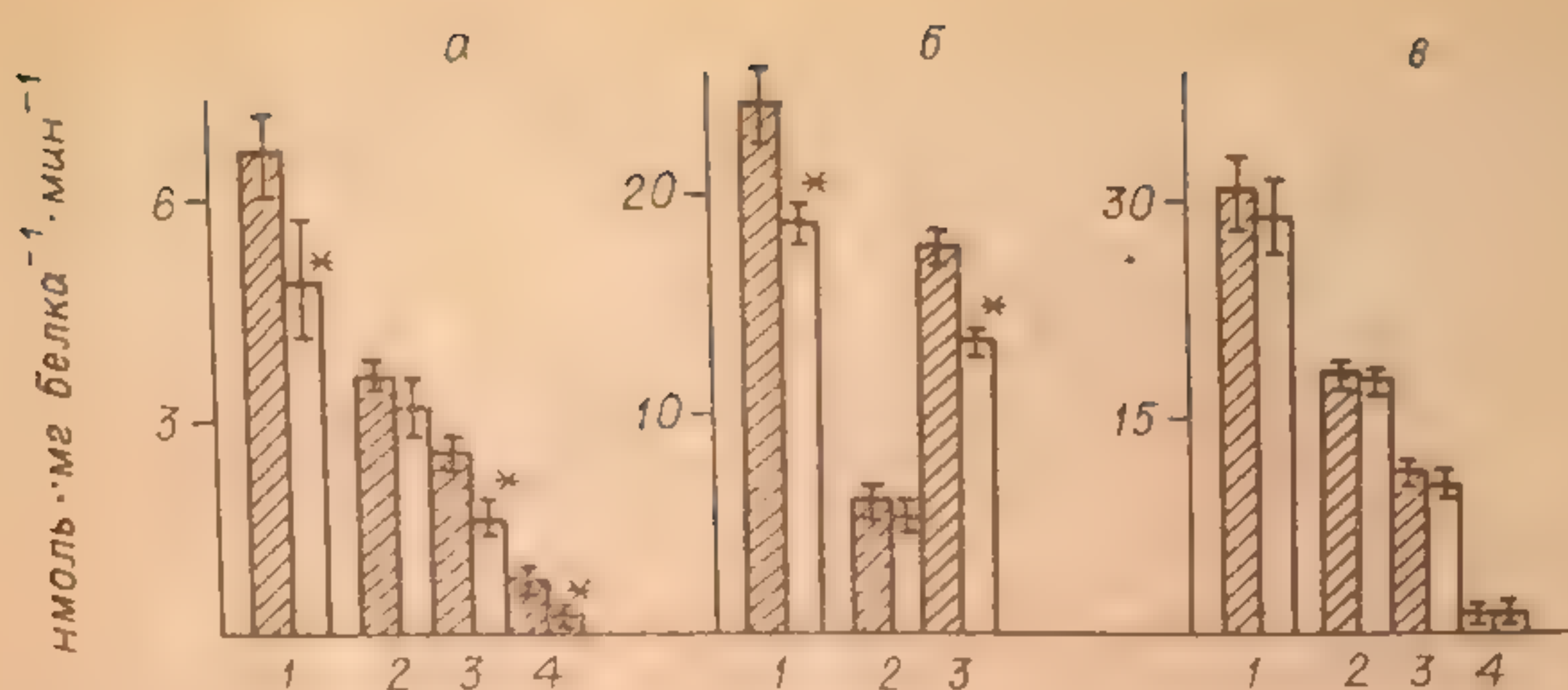


Рис. 24. Изменение общей активности и изоферментного спектра ГК под влиянием цАМФ.

а — печень; б — мышца; в — надпочечник; 1 — общая активность ГК, 2–4 — соответственно ГК-1, ГК-2 и ГК-3. Заштрихованные столбики — контроль (без добавок), светлые столбики — с добавлением цАМФ. Звездочка — достоверные различия по отношению к контролю. Концентрация глюкозы в среде инкубации — 10 ммоль.

гель-фильтрация на сефадексе G-100, 3) хроматография на ДЭАЭ-сефадексе. Элюцию проводили в начале в К-фосфатном буфере, а затем в градиенте KCl (0 — 0,6 М KCl в К-фосфатном буфере). Во фракции, содержащей ГК-II и ГК-III, после преинкубации супернатанта с цАМФ ферментативная активность снижалась, а радиоактивность возрастала. Изменений со стороны ГК-1 и ГК-1У (глюкокиназы) не выявлено.

Различная чувствительность изоформ гексокиназы к действию цАМФ имеет принципиальное значение. Это связано с тем, что изоформный спектр гексокиназы варьирует в разных тканях. Ранее показано, что в большинстве тканей наиболее активна ГК-1, тогда как в скелетной мускулатуре — ГК-II (Панин, 1978). Например, соотношение активностей ГК-1, ГК-II, ГК-III в печени составляло 52,2; 37,4 и 10,4% (без учета активности глюкокиназы). В надпочечниках активность по тем же типам изоформ ГК составляла 60,0; 36,7 и 3,3%. В мышцах присутствуют только ГК-1 и ГК-II. Распределение активности между ними — соответственно 25 и 75%. Преинкубация супернатанта с цАМФ, АТФ и  $MgCl_2$  показала, что общая активность гексокиназы в печени и мышцах снижается. Общая активность гексокиназы в надпочечниках не изменялась (рис. 24). Перераспределение активности изоформ ГК выше указанных тканей после инкубации гомогенатов с цАМФ выявлено в печени и мышцах. В первом случае возрастала относительная активность ГК-1 и снижалась активность ГК-II и ГК-III. Во втором случае усиливалась активность ГК-1 и ослабевала активность ГК-II. При пересчете активности на абсолютные величины ( $nmol \text{ NADP} \cdot H \text{ min}^{-1} \cdot mg \text{ белка}^{-1}$ ) не обнаружено изменений со стороны ГК-1 и определено уменьшение активности ГК-II в мышцах, ГК-II и ГК-III в печени. В надпочечниках из-



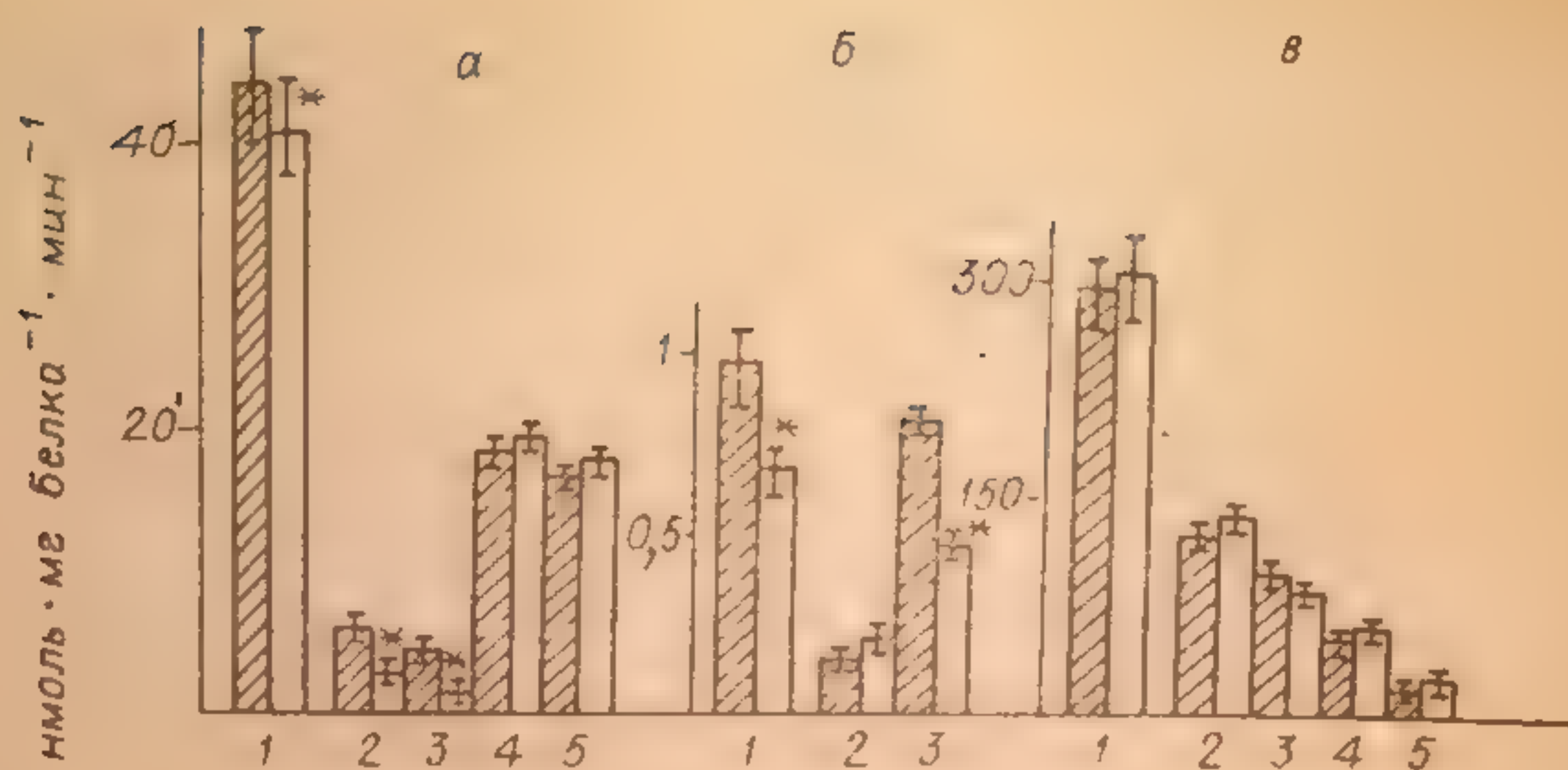


Рис. 25. Изменение общей активности и изоферментного спектра Г-6-ФДГ под влиянием цАМФ.

1 – общая активность Г-6-ФДГ, 2–5 – соответственно 1, 2, 3 и 4-й типы изоферментов. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

менений не было. Таким образом, отсутствие изменений со стороны гексокиназы и ее изосимного спектра в надпочечниках под влиянием цАМФ связано с тем, что в данном органе, по-видимому, отсутствует соответствующая протеинкиназа, осуществляющая фосфорилирование фермента. Ингибирование активности гексокиназы второго типа в сердечной мышце наблюдалось нами ранее при голодании крыс на 3-и и 6-е сутки [Панин, 1978].

Бликие результаты получены нами по регуляции цАМФ активности Г-6-Ф-дегидрогеназы. Показано, что данный фермент в различных тканях имеет неодинаковую активность. Так, в надпочечниках активность фермента очень высока. Это обусловлено важностью пентозофосфатного пути, поставляющего восстанавливающие эквиваленты (НАДФ·Н) для стероидогенеза. Значительно менее активен фермент в печени и малоактивен в мышцах. С помощью электрофореза в полиакриламидном геле в печени выявляется активность Г-6-ФДГ первого-четвертого типов: 12,9; 9,4; 41,1 и 36,5%. В мышцах присутствуют изосимы первого и второго типов с активностью 15,7 и 84,3%. В надпочечниках определены изосимы третьего и четвертого типов и минорные фракции – изосимы пятого и шестого типов с активностью соответственно 42,4; 35,0; 17,4 и 5,1%. Преинкубация супернатанта печени с цАМФ, АТФ и  $MgCl_2$  приводила к ингибированию активности Г-6-ФДГ первого и второго типов. Активность третьего и четвертого изосимов не изменялась. В мышцах достоверно ослабевала активность второго изосима. В надпочечниках преинкубация супернатанта с цАМФ не изменяла соотношение активностей изосимных форм Г-6-ФДГ (рис. 25). Вероятно, здесь действует тот же механизм цАМФ-зависимой регуляции, что и в случае с гексокиназой, однако более глубокими доказательствами этого мы не располагаем. Отсутствие изменений со сторо-



ны изозимов третьего и четвертого типов или минорных фракций позволяет понять ряд хорошо известных фактов. Например, при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов активность Г-6-ФДГ в печени снижается (Панин, Третьякова, 1975) (см. рис. 25). Это объясняется тем, что в печени фермент представлен изозимами первого и второго типов, имеющих цАМФ-зависимый механизм регуляции. Однако удельный вес их не настолько высок в общей активности фермента, поэтому ингибирующий эффект при стрессе не должен быть значительным, что и отражается в опытах *in vivo*. Отсутствие первого и второго изозимов Г-6-ФДГ в надпочечниках делает невозможным регуляцию фермента по цАМФ-зависимому механизму. Напротив, присутствие в мышцах только изозимов первого и второго типа может значительно тормозить активность фермента не только в условиях стресса, но и в норме. Более глубокий анализ этого вопроса требует дальнейших исследований. Различия изоферментного спектра ГК и Г-6-ФДГ и, вероятно, распределения соответствующих протеинкиназ лежат в основе особенностей действия гормонов на активность ферментов в тканях с неодинаковой функциональной специализацией.

После работ Сазерленда и сотрудников, впервые показавших уникальную роль цАМФ в регуляции активности ферментов, появилось много работ других авторов, значительно расширивших и уточнивших наши представления об этом типе регуляции. Во-первых, увеличилось число ферментов, которые регулируются по механизму "фосфорилирование - дефосфорилирование". Во-вторых, сам механизм цАМФ-зависимой регуляции стал сложнее и разнообразнее, что привело к появлению в литературе противоречивых фактов. Сегодня можно говорить о следующих механизмах действия цАМФ на активность ферментов: 1) аллостерическая регуляция, обусловленная наличием у ряда ферментов аллостерического центра для цАМФ; 2) изменение активности фермента по механизму "фосфорилирование - дефосфорилирование"; 3) изменение активности ферментов в результате аллостерической регуляции промежуточными метаболитами, усиление эффекта под влиянием первых двух механизмов, например Г-6-Ф или Г-1,6-диф, являющихся аллостерическими активаторами ФФК; 4) участие в индукции синтеза ферментов.

Циклический аденозинмонофосфат можно считать наиболее универсальным месенджером в механизме действия многих гормонов. Через него опосредуется эффект адреналина, глюкогона, АКТГ, СТГ и многих других гормонов. Однако относительно характера их действия на соответствующие ферменты высказываются противоречивые мнения. Одни авторы считают, что адреналин и цАМФ активируют печеночную фосфофруктокиназу (Mansour, 1965; Butcher et al., 1968), тогда как другие говорят об обратном эффекте (Tanton et al., 1974). Аналогичные противоречивые точки зрения имеются о цАМФ-зависимой регуляции фосфоорилазы и других ферментов. В последнее время установлено, что цАМФ может играть роль аллостерического регулятора по отношению к соответствующим



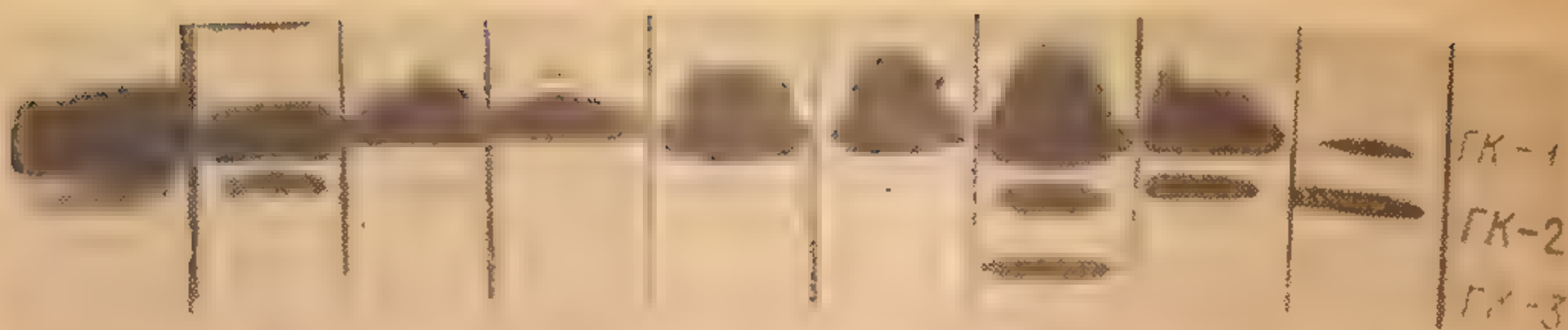


Рис. 26. Изоферментный спектр ГК в различных тканях в норме у крыс.

1 — печень; 2 — поджелудочная железа; 3 — надпочечники; 4 — семенники; 5 — почки; 6 — мозг; 7 — селезенка; 8 — сердце; 9 — скелетные мышцы.

щим фосфатазам, катализирующим обратный процесс — дефосфорилирование (Soling e.a., 1978). Так, показана активация фосфатазы фосфофруктокиназы, обусловленная глюкагоном и цАМФ. Аналогичный механизм постулируется и для фосфатазы фосфорилазы А (Soling e. a., 1978). Интересно, что один и тот же механизм регуляции (фосфорилирование — дефосфорилирование) по отношению к разным ферментам представлен в разных вариантах. Например, фосфорилирование фосфорилазы В с образованием А-формы катализируется цАМФ-зависимой протеинкиназой (Sutherland, Rall, 1960) и сопровождается активацией фермента. Фосфорилирование фосфофруктокиназы катализируется цАМФ-независимой протеинкиназой (Brand e. a., 1976) с повышением активности фермента, а цАМФ-зависимый механизм связан с активацией фосфатазы ФФК. Относительно цАМФ-зависимой регуляции гексокиназы сведений в литературе практически нет. М.Н. Перцевой с соавторами (1971) показано, что адреналин и цАМФ снижали активность гексокиназы в скелетных мышцах кур и крыс. Авторы высказали предположение, что здесь проявляются аллостерические механизмы регуляции. Полученные нами данные прямо указывают на то, что гексокиназа — это фермент, активность которого регулируется по механизму "фосфорилирование — дефосфорилирование", причем фосфорилирование сопровождается ослаблением активности фермента. Чрезвычайно важно, что этот механизм регуляции присущ только ГК-II и ГК-III и, следовательно, распространяется на те ткани, где данные изозимные формы доминируют (рис. 26). Наиболее убедительным примером может служить скелетная мускулатура, где 75% активности приходится на ГК-II. Не случайно в мышцах скорость гликолиза резко тормозится в условиях стресса. Напротив, в мозге, где представлена преимущественно ГК-I, не подверженная цАМФ-зависимому механизму регуляции, скорость гликолиза всегда остается постоянной. В этом кроется большой физиологический смысл. При стрессе, когда возникает дефицит углеводов в организме, ингибирование гликолиза в мышцах позволяет экономить глюкозу для работы таких тканей, как нервная (мозг) и эритроциты. Мы уделили большое вни-



мание гексокиназе потому, что данный фермент лимитирует углеводный обмен в целом во многих тканях организма.

Лимитирующим ферментом окислительного сегмента пентозофосфатного пути окисления углеводов служит Г-6-ФДГ. Высокая чувствительность к цАМФ-зависимому механизму регуляции, первого и второго изоэнзима свидетельствует о том, что данный тип регуляции представляет интерес для печени и абсолютно неэффективен в надпочечниках, где присутствуют преимущественно третья и четвертая изоформы.

Под контролем цАМФ находятся также липолиз и липогенез. Соотношение скорости синтеза и распада жира в жировой ткани зависит от активности двух ферментов: липопротеиновой липазы (LPL) и гормончувствительной липазы (HSL). Первый фермент действует на поверхности эпителия капилляров жировой ткани. Он гидролизует триглицериды, входящие в состав ХМ и ЛПОНП (Havel, 1972; Scow e. a., 1973). Второй фермент действует внутри жировых клеток. Он гидролизует триглицериды жировой ткани. Освобождающиеся СЖК взаимодействуют с альбуминами и переносятся в печень или другие органы, где и окисляются или вновь ресинтезируются в триглицериды (Huttunen, 1972).

Ведущая роль в координации активности LPL и HSL принадлежит цАМФ. Последний ингибирует активность LPL и повышает активность HSL (Paoletti, 1972; Robinson, Wing, 1972). Механизмы ингибирования LPL еще неясны. Активация липолиза и HSL зависит от цАМФ, АТФ и  $Mg^{+2}$  (Huttunen, Steinberg, 1971, Khoo e. a., 1972).

Гибкость работы ферментной системы LPL-HSL в жировой ткани определяется механизмами гормональной регуляции, контролирующими концентрацию цАМФ в клетке. Последняя зависит от соотношения активностей двух ферментов: аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, определяющих соответственно синтез и распад медиатора. Такие гормоны, как адреналин и глюкагон, повышали активность аденилатциклазы и содержание цАМФ в клетке. Действие этих гормонов не блокировалось ингибиторами синтеза РНК и белка (Fain e. a., 1965; Huttunen, 1972). Это срочные механизмы активации протеинкиназы. Другие гормоны, такие как СТГ и глюкокортикоиды, для активации протеинкиназы требуют лаг-периода. Их действие блокируется актиномицином D и пурамицином (Moskowitz, Fain, 1970). Вероятно, в данном случае речь идет о гормональной индукции синтеза ферментного белка (аденилатциклазы), который увеличивает включение  $^3H$ -аденина в цАМФ. Ингибиторы синтеза РНК и белка одновременно подавляют как синтез цАМФ, так и липолиз. Это хронические механизмы активации протеинкиназы.

Таким образом, цАМФ является тем медиатором, через который опосредуется переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный при стрессе. Возникает вопрос, как цАМФ влияет на окисление углеводных и липидных субстратов в митохондриях нормальных и стрессированных животных?



Таблица 30

Влияние дибутирил-цАМФ на окислительное фосфорилирование в ми

Условия опыта	Инкубация	Скорость дыхания	
		Состояние 3	Состояние 4
			Пируват
Интактные жи- вотные	Без добавок	36,84±1,69	16,76±1,21
	Дб-цАМФ	49,50±3,76*	22,78±2,06
Голодание 72 ч	Без добавок	37,39±2,63	17,24±1,81
	Дб-цАМФ	46,27±2,68*	21,14±0,73
			Пальмитоил-карнитин
Интактные жи- вотные	Без добавок	38,27±3,12	18,59±0,93
	Дб-цАМФ	50,26±3,39*	22,30±2,20
Голодание 72 ч	Без добавок	45,83±1,71	15,77±0,89
	Дб-цАМФ	55,36±3,37*	16,08±0,40

Примечание. Скорость дыхания -  $\text{нгAO}_2 \cdot \text{мин}^{-1} \text{ мг мито АДФ} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг митохондриального белка}^{-1}$ .

Ранее показано, что цАМФ в концентрации  $10^{-7}$  -  $10^{-6}$  моль в опытах с гомогенатами или выделенными митохондриями печени повышал скорость дыхания во всех состояниях, в том числе и разобщенном, на 20% и фосфорилирования в 2 раза при использовании широкого круга субстратов (Кулинский, 1977). Эффект был весьма специфичен и не воспроизводился другими адениловыми нуклеотидами: 2',3'-АМФ, 5-АМФ, АДФ и АТФ. Для проявления эффекта необходима преинкубация в течение не менее 5 мин. При инкубации цАМФ с гомогенатами или митохондриями печени крыс на 20-25% увеличивалась НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа - ключевой фермент цикла Кребса (Кулинский и др., 1975; Труфанова, 1977). Действие цАМФ устранялось при добавлении в среду инкубации белкового ингибитора протеинкиназы. Все эффекты цАМФ воспроизводились в результате введения экспериментальным животным адреналина или добавления гормона к гомогенатам ткани печени. В цитозоле, лишенном мембран, адреналин не действовал.

Действие дб-цАМФ изучалось нами на выделенных митохондриях печени интактных и голодавших 3 сут крыс с использованием пирувата и пальмитоил-карнитина в качестве субстратов. Было показано, что цАМФ повышал скорость дыхания в состоя-

митохондриях печени крыс

ДК по Чансу	АДФ/О	Скорость фосфорилирования
2,48±0,105	2,42±0,116	107,4±7,36
2,38±0,135	1,97±0,086*	94,8±8,62
2,13±0,16	2,36±0,170	113,2±4,99
2,06±0,13	2,15±0,280	94,69±4,58
2,64±0,59	2,33±0,110	102,63±4,74
2,61±0,22	2,28±0,102	82,03±3,09*
2,92±0,15	2,47±0,090	113,65±6,17
3,08±0,19	2,31±0,120	110,75±8,45

хондриального белка<sup>-1</sup>, скорость фосфорилирования - нмоль.

ловиях эксперимента (табл. 30). Несколько более эффект выражен на пальмитоил-карнитине. Дыхательный контроль (по Чансу) не изменялся, отношение АДФ/О и скорость фосфорилирования имели слабую тенденцию к снижению. По-видимому, для получения более значительного влияния цАМФ на показатели окислительных условий, фосфорилирования в митохондриях нужны какие-то дополнительные условия, которые мы в данном случае не воспроизвели. Возрастание скорости дыхания в состоянии 3 под влиянием цАМФ указывает на активацию окисления углеводов и особенно липидных субстратов в митохондриях печени крыс. Этот механизм представляет интерес для объяснения усиления дыхания в условиях стресса.

Рассмотрим также влияние циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) на лизосомальный аппарат гепатоцитов в связи с тем, что в дальнейшем эти результаты будут полезными для анализа участия в формировании структурного следа адаптации. В литературе встречаются противоречивые сведения, свидетельствующие о влиянии цАМФ на лизосомы (Weissmann, 1969), так и ла-и др., 1972) действия адаптивных гормонов. Это позволяет предположить, что названных гормонов в тканях



Таблица 30

Влияние дибутирил-цАМФ на окислительное фосфорилирование в ми

Условия опыта	Инкубация	Скорость дыхания	
		Состояние 3	Состояние 4
			Пируват
Интактные жи- вотные	Без добавок	36,84±1,69	16,76±1,21
	Дб-цАМФ	49,50±3,76*	22,78±2,06
Голодание 72 ч	Без добавок	37,39±2,63	17,24±1,81
	Дб-цАМФ	46,27±2,68*	21,14±0,73
			Пальмитоил-карнитин
Интактные жи- вотные	Без добавок	38,27±3,12	18,59±0,93
	Дб-цАМФ	50,26±3,39*	22,30±2,20
Голодание 72 ч	Без добавок	45,83±1,71	15,77±0,89
	Дб-цАМФ	55,36±3,37*	16,08±0,40

Примечание. Скорость дыхания —  $\text{нгАО}_2 \cdot \text{мин}^{-1} \text{ мг мито АДФ} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг митохондриального белка}^{-1}$ .

Ранее показано, что цАМФ в концентрации  $10^{-7}$  —  $10^{-6}$  моль в опытах с гомогенатами или выделенными митохондриями печени повышал скорость дыхания во всех состояниях, в том числе и разобщенном, на 20% и фосфорилирования в 2 раза при использовании широкого круга субстратов (Кулинский, 1977). Эффект был весьма специфичен и не воспроизводился другими адениловыми нуклеотидами: 2',3'-АМФ, 5-АМФ, АДФ и АТФ. Для проявления эффекта необходима преинкубация в течение не менее 5 мин. При инкубации цАМФ с гомогенатами или митохондриями печени крыс на 20–25% увеличивалась НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа — ключевой фермент цикла Кребса (Кулинский и др., 1975; Труфанова, 1977). Действие цАМФ устранялось при добавлении в среду инкубации белкового ингибитора протеинкиназы. Все эффекты цАМФ воспроизводились в результате введения экспериментальным животным адреналина или добавления гормона к гомогенатам ткани печени. В цитозоле, лишенном мембран, адреналин не действовал.

Действие дб-цАМФ изучалось нами на выделенных митохондриях печени интактных и голодавших 3 сут крыс с использованием пирувата и пальмитоил-карнитина в качестве субстратов. Показано, что цАМФ повышал скорость дыхания в состоянии 3 при всех ус-



тохондриях печени крыс

ДК по Чансу	АДФ/О	Скорость фосфорилирования
2,48±0,105	2,42±0,116	107,4±7,36
2,38±0,135	1,97±0,086*	94,8±8,62
2,13±0,16	2,36±0,170	113,2±4,99
2,06±0,13	2,15±0,280	94,69±4,58
2,64±0,59	2,33±0,110	102,63±4,74
2,61±0,22	2,28±0,102	82,03±3,09*
2,92±0,15	2,47±0,090	113,65±6,17
3,08±0,19	2,31±0,120	110,75±8,45

хондриального белка<sup>-1</sup>, скорость фосфорилирования – нмоль.

ловиях эксперимента (табл. 30). Несколько более эффект выражен на пальмитоил-карнитине. Дыхательный контроль (по Чансу) не изменялся, отношение АДФ/О и скорость фосфорилирования имели слабую тенденцию к снижению. По-видимому, для получения более значительного влияния цАМФ на показатели окислительного фосфорилирования в митохондриях нужны какие-то дополнительные условия, которые мы в данном случае не воспроизвели. Возрастание скорости дыхания в состоянии 3 под влиянием цАМФ указывает на активацию окисления углеводных и особенно липидных субстратов в митохондриях печени крыс. Этот механизм представляет интерес для объяснения усиления дыхания в условиях стресса.

Рассмотрим также влияние циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) на лизосомальный аппарат гепатоцитов в связи с тем, что в дальнейшем эти результаты будут полезными для анализа участия лизосом в формировании структурного следа адаптации. В литературе приводятся весьма противоречивые сведения, свидетельствующие в пользу как стабилизирующего (Weissmann, 1969), так и лабилизирующего (Касавина и др., 1972) действия адаптивных гормонов на лизосомальные мембраны. Это позволяет предположить, что структурно-метаболический эффект названных гормонов в тканях



Таблица 31

Влияние дибутирил-цАМФ и монобутирил-цАМФ на активность лизосомальных ферментов в переживающих срезах печени крыс

Условия опыта	Фермент	Активность, $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая после преинкубации в гипотонической среде
Дибутирил-цАМФ					
Контроль (без добавок) (15)	1	$3,15 \pm 0,21$	$17,75 \pm 1,37$	$2,04 \pm 0,31$	$3,025 \pm 0,51$
	2	$0,303 \pm 0,032$	$0,697 \pm 0,016$	$0,125 \pm 0,11$	$0,275 \pm 0,043$
	3	$0,098 \pm 0,011$	$0,540 \pm 0,071$	-	-
Дибутирил-цАМФ (5), моль: $10^{-4}$	1	$3,21 \pm 0,32$	$16,79 \pm 0,87$	$1,93 \pm 0,16$	$2,89 \pm 0,39$
	2	$0,330 \pm 0,048$	$0,675 \pm 0,062$	$0,127 \pm 0,011$	$0,234 \pm 0,015$
$10^{-5}$	1	$3,28 \pm 0,28$	$20,05 \pm 0,5$	$2,13 \pm 0,21$	$3,20 \pm 0,24$
	2	$0,290 \pm 0,041$	$0,718 \pm 0,050$	$0,130 \pm 0,018$	$0,258 \pm 0,053$
$10^{-6}$	3	$0,118 \pm 0,017$	$0,754 \pm 0,094$	-	-
	1	$3,49 \pm 9,66$	$17,94 \pm 1,46$	$1,88 \pm 0,32$	$2,82 \pm 0,48$
	2	$0,291 \pm 0,040$	$0,688 \pm 0,025$	$0,098 \pm 0,010$	$0,298 \pm 0,021$
Монобутирил-цГМФ					
Контроль (без добавок) (7)	1	$3,86 \pm 0,418$	$23,6 \pm 2,38$	$2,81 \pm 0,303$	$3,35 \pm 0,154$
	2	$0,301 \pm 0,05$	$1,78 \pm 0,110$	$0,265 \pm 0,027$	$0,523 \pm 0,054$
Монобутирил цГМФ, моль: $10^{-6}$ (5)	1	$4,41 \pm 0,689$	$23,51 \pm 5,72$	$2,65 \pm 0,224$	$3,94 \pm 0,953$
	2	$0,388 \pm 0,017$	$1,85 \pm 0,197$	$0,257 \pm 0,045$	$0,523 \pm 0,053$
$10^{-9}$ (5)	1	$6,04 \pm 0,289^{***}$	$24,0 \pm 2,46$	$2,70 \pm 0,312$	$4,42 \pm 0,443^*$
	2	$0,429 \pm 0,036^*$	$1,38 \pm 0,086$	$0,270 \pm 0,023$	$0,634 \pm 0,036$
$10^{-11}$ (5)	1	$6,73 \pm 1,12^{**}$	$24,83 \pm 0,587$	$2,27 \pm 0,103$	$4,43 \pm 0,142^{**}$
	2	$0,652 \pm 0,0053^{***}$	$1,28 \pm 0,018$	$0,352 \pm 0,032^*$	$0,808 \pm 0,148^{**}$
$10^{-13}$ (6)	1	$5,10 \pm 0,328$	$25,12 \pm 2,23$	$2,78 \pm 0,084$	$4,32 \pm 0,274^{**}$
	2	$0,427 \pm 0,069$	$1,43 \pm 0,119$	$0,274 \pm 0,046$	$0,678 \pm 0,099$

Примечание. 1 - кислая фосфатаза, 2 - катепсин D, 3 -  $\beta$ -глюкозидаза. \*  $P < 0,05$ ;

\*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .



Таблица 31

Влияние дибутирил-цАМФ и монобутирил-цАМФ на активность лизосомальных ферментов в переживающих срезах печени крыс

Условия опыта	Фермент	Активность, $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая после преинкубации в гипотонической среде
Дибутирил-цАМФ					
Контроль (без добавок) (15)	1	$3,15 \pm 0,21$	$17,75 \pm 1,37$	$2,04 \pm 0,31$	$3,025 \pm 0,51$
	2	$0,303 \pm 0,032$	$0,697 \pm 0,016$	$0,125 \pm 0,11$	$0,275 \pm 0,043$
	3	$0,098 \pm 0,011$	$0,540 \pm 0,071$	—	—
Дибутирил-цАМФ (5), моль: $10^{-4}$	1	$3,21 \pm 0,32$	$16,79 \pm 0,87$	$1,93 \pm 0,16$	$2,89 \pm 0,39$
	2	$0,330 \pm 0,048$	$0,675 \pm 0,062$	$0,127 \pm 0,011$	$0,234 \pm 0,015$
	3	$0,118 \pm 0,017$	$0,754 \pm 0,094$	—	—
$10^{-5}$	1	$3,28 \pm 0,28$	$20,05 \pm 0,5$	$2,13 \pm 0,21$	$3,20 \pm 0,24$
	2	$0,290 \pm 0,041$	$0,718 \pm 0,050$	$0,130 \pm 0,018$	$0,258 \pm 0,053$
	3	$0,118 \pm 0,017$	$0,754 \pm 0,094$	—	—
$10^{-6}$	1	$3,49 \pm 9,66$	$17,94 \pm 1,46$	$1,88 \pm 0,32$	$2,82 \pm 0,48$
	2	$0,291 \pm 0,040$	$0,688 \pm 0,025$	$0,098 \pm 0,010$	$0,298 \pm 0,021$

Монобутирил-цГМФ

Контроль (без добавок) (7)

1  
2 $3,86 \pm 0,418$   
 $0,301 \pm 0,05$  $23,6 \pm 2,38$   
 $1,78 \pm 0,110$  $2,81 \pm 0,303$   
 $0,265 \pm 0,027$  $3,35 \pm 0,154$   
 $0,523 \pm 0,054$  $2,65 \pm 0,224$  $3,54 \pm 0,913$



Монобутирил-цГМФ					
Контроль (без доба- вок) (7)	1	3,86±0,418	23,6±2,38	2,81±0,303	3,35±0,154
	2	0,301±0,05	1,78±0,110	0,265±0,027	0,523±0,054
Монобутирил цГМФ, моль: 10 <sup>-6</sup> (5)	1	4,41±0,689	23,51±5,72	2,65±0,224	3,94±0,953
	2	0,388±0,017	1,85±0,197	0,257±0,045	0,523±0,053
10 <sup>-9</sup> (5)	1	6,04±0,289 <sup>***</sup>	24,0±2,46	2,70±0,312	4,42±0,443*
	2	0,429±0,036*	1,38±0,086	0,270±0,023	0,634±0,036
10 <sup>-11</sup> (5)	1	6,73±1,12 <sup>**</sup>	24,83±0,587	2,27±0,103	4,43±0,142 <sup>**</sup>
	2	0,652±0,0053 <sup>***</sup>	1,28±0,018	0,352±0,032*	0,808±0,148 <sup>**</sup>
10 <sup>-13</sup> (6)	1	5,10±0,328	25,12±2,23	2,78±0,084	4,32±0,274 <sup>**</sup>
	2	0,427±0,069	1,43±0,119	0,274±0,046	0,678±0,099

Примечание. 1 - кислая фосфатаза, 2 - катепсин D, 3 - β-глюкозидаза. \* P < 0,05;  
 \*\* P < 0,01; \*\*\* P < 0,001.



обусловлен не прямым действием, а опосредован рядом промежуточных месенджеров, среди которых ведущее место принадлежит циклическим нуклеотидам, однако не исключено участие в регуляции и других медиаторов, модулирующих эффект гормонов на лизосомальный аппарат.

Добавление дб-цАМФ к переживающим срезам печени белых крыс в широком диапазоне концентраций ( $10^{-6}$  –  $10^{-4}$  моль) не влияло на активность кислой фосфатазы, катепсина D и  $\beta$ -глюкозидазы. Свободная, общая и неосаждаемая активность ферментов практически оставалась постоянной. Достоверно не изменялась также и неосаждаемая активность ферментов после преинкубации гомогенатов ткани в гипотонической среде. Последнее указывает также на сохранение структуры лизосомальных мембран, их устойчивости к действию гипотонического (0,125 моль) раствора сахарозы (табл. 31).

Совершенно иной характер воздействия на лизосомы установлен в аналогичных условиях со стороны цГМФ. В среду инкубации добавлялся монобутирил-цГМФ в концентрации  $10^{-13}$ ,  $10^{-11}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-6}$  моль. Оказалось, что при всех концентрациях данного медиатора повышалась свободная активность кислой фосфатазы и катепсина D, однако наибольший эффект наблюдался при концентрации  $10^{-11}$  –  $10^{-9}$  моль. Общая активность ферментов не изменялась. Неосаждаемая активность оказалась повышенной только для катепсина D при концентрации мб-цГМФ  $10^{-11}$  моль. Преинкубация гомогенатов в гипотонической среде сахарозы показала альтерацию лизосомальных мембран, наиболее выраженную при концентрации мб-цГМФ  $10^{-11}$  моль (см. табл. 31). Результаты свидетельствуют об очень высокой чувствительности лизосом к действию данного медиатора. Она выше на три-пять порядков, чем у цАМФ. Если для цАМФ физиологически активной концентрацией считается  $10^{-6}$  моль, то для цГМФ –  $10^{-11}$  –  $10^{-6}$  моль, по крайней мере по отношению к лизосомальным ферментам печени. Складывается впечатление, что у цАМФ и цГМФ различия связаны не только с разными концентрациями их в клетке, но и с тем, что у них неодинаковые точки приложения: цАМФ-зависимая регуляция имеет отношение к одному спектру ферментов, цГМФ-зависимая – к другому. При стрессе в тканях может увеличиваться концентрация обоих медиаторов.

Возвращаясь к механизму переключения энергетического обмена с углеводного типа на липидный, следует подчеркнуть, что цАМФ в нем принадлежит ведущая роль. Повышение содержания цАМФ в тканях (печень, мышцы) приводит к торможению гликолиза (ингибирование гексокиназы), после фазы активации – к торможению гликогенолиза (ингибирование фосфорилазы) и окислительного сегмента пентозо-фосфатного шунта (ингибирование Г-6-Ф-дегидрогеназы). В жировой ткани усиливается липолиз и подавляется липогенез. Таким образом, в организме перераспределяются субстраты окисления. Предпочтение отдается жирам, за исключе-



нием мозга и эритроцитов. Под влиянием повышенной концентрации цАМФ в клетке возрастает скорость фосфорилирующего окисления митохондриями (печень) как углеводных (пируват), так и липидных (пальмитоил-карнитин) субстратов. Этот эффект сохраняется и в митохондриях голодавших животных, т.е. при стрессе. Отсюда следует, что цАМФ-зависимые механизмы регуляции энергетического обмена весьма целесообразны и закрепились естественным отбором, а концентрация самого цАМФ должна тонко регулироваться со стороны эндокринной системы.

Несмотря на огромное число работ, посвященных цАМФ, все еще нет убедительных данных относительно регуляции его обмена. Содержание цАМФ в клетке зависит от соотношения активностей двух ферментов: аденилатциклазы и фосфодиэстеразы. От первого фермента зависит скорость синтеза цАМФ из АТФ, от второго — распад цАМФ до 5-АМФ. Концентрация цАМФ в клетке — это результирующая двух процессов — синтеза и распада. Почти все известные нам гормоны повышают содержание цАМФ в органах-мишенях. Так действуют катехоламины в печени, эстрогены в матке, АКТГ — в надпочечниках, антидиуретический гормон — в почках и т.д. Но мы сегодня еще точно не знаем, как на количество цАМФ влияют глюкокортикоиды и инсулин, о каких бы тканях речь ни шла. Добавление гормонов к переживающим срезам печени белых крыс изменяло содержание цАМФ в ткани следующим образом: адреналин ( $5 \cdot 10^{-6}$  М) —  $575 \pm 82$ , гидрокортизон ( $5 \cdot 10^{-6}$  М) —  $451 \pm 58$ , инсулин ( $7 \cdot 10^{-6}$  М) —  $366 \pm 29$ , в контроле —  $328 \pm 32$  пмоль/г ткани  $\cdot 2$  мин). Время преинкубации без гормонов — 20 мин. Результат достоверен только в первых двух случаях. Та же закономерность установлена и в другой серии исследований (табл. 32). Инсулин при 2-минутной инкубации тормозил эффект адреналина; через 6 мин значительно снижал количество цАМФ в ткани. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, показавших, что инсулин в печени усиливает активность ФДЭ и распад цАМФ (Manganiello, Vanghan, 1973). Видимо, этот механизм и лежит в основе контрэфекта инсулина по отношению к таким гормонам, как катехоламины и глюкокортикоиды. Ранее нами показано, что значительное усиление жиромобилизующего эффекта, развитие в тканях жировой инфильтрации, торможение гликолиза и гликогенолиза под влиянием катехоламинов и глюкокортикоидов можно получить только на фоне подавления инсулярного аппарата поджелудочной железы. Становится также понятной целесообразность развития диабета напряжения в организме под действием чрезвычайных раздражителей. Снижение уровня инсулина или инсулиноподобной активности крови позволяет поддерживать концентрацию цАМФ в тканях повышенной даже при слабой активации симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Возможно также и ослабление чувствительности к инсулину тканей, появление в крови контринсулярных факторов. Здесь важно одно — уменьшение эффекта инсулина. Именно это определяет переход на новый уровень регуляции и



Таблица 32

Изменение концентрации (пмоль) циклических нуклеотидов в переживающих срезах печени под влиянием гормонов

Нуклеотид	Контроль	Адреналин, $5 \cdot 10^{-6}$ моль	Гидрокортизон, $5 \cdot 10^{-7}$ моль	Инсулин, $7 \cdot 10^{-7}$ моль		Адреналин+ инсулин
				2 мин	6 мин	
цАМФ	420 $\pm$ 53	563 $\pm$ 48*	482 $\pm$ 56	401 $\pm$ 35	270 $\pm$ 47*	484 $\pm$ 46
цГМФ	74 $\pm$ 12	80 $\pm$ 13	79 $\pm$ 10	75 $\pm$ 10	70 $\pm$ 6	—

позволяет организму в условиях хронического (или длительного) напряжения максимально снизить катаболическое действие глюкокортикоидов. Диабет напряжения усиливает только те эффекты катехоламинов и глюкокортикоидов, которые зависят от роста концентрации цАМФ в клетке. Они прежде всего относятся к регуляции углеводно-жирового обмена. Индукция трансаминаз при стрессе, по-видимому, зависит непосредственно от уровня глюкокортикоидов (а не цАМФ) и инсулином не контролируется.

Ни один из использованных нами гормонов не изменял содержания цГМФ в переживающих срезах печени крыс (см. табл. 32). Регуляция его количества в тканях остается до сих пор проблематичной. Однако влияние цГМФ на энергетический обмен при стрессе возможно. Оно, вероятно, связано с усилением гликонеогенеза за счет активации лизосомальных протеиназ. Освобождение кислых протеиназ приводит к активации D-фруктозо-1,6-дифосфатазы (Pontremoli e.a., 1973, 1974). Активация ФДФазы обусловлена отщеплением N-концевого фрагмента от каждой из четырех субъединиц фермента. Этот механизм получил название лимитированного протеолиза, он имеет отношение не только к данному ферменту, но и ко многим другим белкам.



Таблица 32

Изменение концентрации (пмоль) циклических нуклеотидов в переживающих срезах печени под влиянием гормонов

Нуклеотид	Контроль	Адреналин, $5 \cdot 10^{-6}$ моль	Гидрокортизон, $5 \cdot 10^{-7}$ моль	Инсулин, $7 \cdot 10^{-7}$ моль		Адреналин+ инсулин
				2 мин	6 мин	
цАМФ	420 $\pm$ 53	563 $\pm$ 48*	482 $\pm$ 56	401 $\pm$ 35	270 $\pm$ 47*	484 $\pm$ 46
цГМФ	74 $\pm$ 12	80 $\pm$ 13	79 $\pm$ 10	75 $\pm$ 10	70 $\pm$ 6	-

позволяет организму в условиях хронического (или длительного) напряжения максимально снизить катаболическое действие глюкостероидов. Диабет напряжения усиливает только те эффекты катехоламинов и глюкостероидов, которые зависят от роста концентрации цАМФ в клетке. Они прежде всего относятся к регуляции углеводно-жирового обмена. Индукция трансаминаз при стрессе, по-видимому, зависит непосредственно от уровня глюкостероидов (а не цАМФ) и инсулином не контролируется.

Ни один из использованных нами гормонов не изменил содержания цГМФ в переживающих срезах печени крыс (см. табл. 32). Регуляция его количества в тканях остается по сих пор проблематичной. Однако влияние цГМФ на энергетический обмен при стрессе возможно. Оно, вероятно, связано с усилением гликолизом за счет активации лизосомальных протеиназ. Освобождение кислотных протеиназ приводит к активации D-фруктозо-1,6-дифосфатазы (Rohlfes et al., 1973, 1974). Активация ФДФаза обусловлена отщеплением N-концевого фрагмента от каждой из четырех субъединиц фермента. Этот механизм получил название лимитированного протеолиза, он имеет отношение не только к данному ферменту, но и ко многим другим белкам.



## Глава 2

### ЛИПОПРОТЕИДЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Судьба липопропротеидов, попавших во вторичные лизосомы, очевидна. Они подвергаются полной деградации, при этом в регуляции внутриклеточного метаболизма могут участвовать только некоторые продукты распада. К ним следует отнести, например, холестерин, который может участвовать в регуляции собственного биосинтеза в результате существования отрицательной обратной связи. Несомненный интерес представляет так называемый лимитированный протеолиз. Он связан с образованием биологически активных пептидов, активированных ферментов после частичного разрушения белковой молекулы под влиянием лизосомальных пептидаз. Однако появление меченых апопротеинов в других субклеточных структурах, их неравномерное распределение указывают на возможность прямого контакта с ними, минуя лизосомальный аппарат клетки. Данные о внутриклеточном распределении белкового компонента липопропротеидов приведены лишь в единичных исследованиях без взаимосвязи данного феномена с механизмами регуляции (Ose e.a., 1979). Не освещен вопрос о гормональной регуляции поглощения липопропротеидов или апопротеинов клетками различных тканей, имеющих непосредственное отношение к изучению механизмов стресса.

Нами исследовано поглощение и внутриклеточное распределение меченых  $^{125}\text{I}$  ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП в печени и надпочечниках крыс, а также влияние на эти процессы некоторых гормонов — адреналина, кортизола и АКТГ. Часовая инкубация срезов печени и надпочечников со всеми классами ЛП сыворотки крови приводила к связыванию их и последующему проникновению белкового компонента в клетки (табл. 33). Радиоактивность обнаруживалась во всех исследованных нами внутриклеточных структурах и зависела от класса добавленных в среду ЛП, типа структуры и типа ткани. Оценка суммарной радиоактивности гомогената в расчете на 1 мг ткани печени и надпочечников показала, что липопропротеидпоглощающая (связывающая) способность надпочечников по сравнению с печенью больше в 8,2 раза для ЛПОНП, в 6,5 раз — для ЛПНП и в 11,5 раз — для ЛПВП. В печени для ЛПОНП наибольшей радиоактивности была в супернатанте и ядрах, для ЛПНП и ЛПВП — в супернатанте и митохондриях. В надпочечниках для ЛПОНП наибольшая активность отмечена в супернатанте и митохондриях, для ЛПНП и ЛПВП — в супернатанте, митохондриях и микросомах.

Вес печени в организме крысы в 150 раз превышает вес надпочечников. Наличие значительных количеств метки во всех исследованных структурах ткани печени свидетельствует о том, что печень, помимо синтеза липопропротеидов, играет ведущую роль и в



Таблица 33

Поглощение  $^{125}\text{J}$ -ЛП срезами печени и надпочечников крыс и распределение метки между внутриклеточными структурами ( $M \pm m$ ), имп.  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг} \text{ ткани}^{-1}$

Внутриклеточные структуры	Ткань	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Крупные мембраны	Печень	$0,8 \pm 0,30$	$0,9 \pm 0,44$	$1,8 \pm 0,65$
	Надпочечники	$7,0 \pm 0,12$	$5,4 \pm 1,05$	$13,0 \pm 2,30$
Мелкие мембраны	Печень	$0,6 \pm 0,24$	$1,4 \pm 0,45$	$1,0 \pm 0,36$
	Надпочечники	$5,6 \pm 0,07$	$5,4 \pm 1,35$	$8,6 \pm 1,45$
Ядра	Печень	$7,8 \pm 4,14$	$2,7 \pm 0,79$	$5,0 \pm 1,30$
	Надпочечники	$19,3 \pm 3,10$	$15,6 \pm 1,55$	$34,1 \pm 3,60$
Митохондрии	Печень	$5,2 \pm 1,25$	$4,9 \pm 1,57$	$6,7 \pm 1,40$
	Надпочечники	$63,1 \pm 17,70$	$29,3 \pm 5,30$	$71,3 \pm 13,50$
Лизосомы	Печень	$3,6 \pm 1,63$	$3,3 \pm 0,91$	$4,9 \pm 1,02$
	Надпочечники	$30,7 \pm 5,70$	$22,0 \pm 3,65$	$62,9 \pm 13,90$
Микросомы	Печень	$4,7 \pm 0,98$	$3,6 \pm 0,81$	$4,8 \pm 0,98$
	Надпочечники	$35,7 \pm 4,40$	$23,9 \pm 3,75$	$71,5 \pm 9,05$
Супернатант	Печень	$9,5 \pm 1,06$	$10,2 \pm 1,28$	$25,2 \pm 5,53$
	Надпочечники	$101,9 \pm 21,60$	$74,0 \pm 14,10$	$305,3 \pm 53,20$
Суммарная РА в 1 мг	Печень	$32,2 \pm 9,10$	$27,0 \pm 6,25$	$49,4 \pm 11,24$
ткани	Надпочечники	$263,3 \pm 52,71$	$175,6 \pm 30,75$	$566,7 \pm 97,00$
	НП/П	8,2	6,5	11,5

Примечание. Для печени - 10 опытов, для надпочечников - 7.

их катаболизме. Это подтверждается и другими исследованиями (Van Berkel, Van Tol, 1978). Мы уже указывали, что данный процесс связан с лизосомами. Однако присутствие метки в других внутриклеточных структурах печени позволяет предположить наличие у апопротеинов сложной регуляторной функции.

Интерес представляет высокая липопротеидпоглощающая способность надпочечников, особенно по отношению к ЛПВП. Данный факт легко понять, если учесть, что надпочечники крыс для синтеза стероидных гормонов используют холестерин ЛПВП (Gwulpe e. a., 1976). Вместе с тем у мышей и коров основным субстратом для синтеза стероидов в надпочечниках служит холестерин ЛПНП. В клетках коркового слоя надпочечников у этих животных поглощенный холестерин ЛПНП из лизосом переносится к митохондриям, где боковая цепь холестерина отщепляется и он превращается в стероидные гормоны (Faust e. a., 1977; Kovalev e. a., 1979). Интересно, что в тканях коровы наибольшее число связывающих мест с высоким сродством приходится на клеточные мембраны коры надпочечников и желтого тела яичников, т.е. на ткани, в клетках которых интенсивно синтезируются стероидные гормоны и соответственно существует высокая потребность в холестерине. В мозговом веществе надпочечников и интересительной ткани яичников ЛПНП-связывающая способность оказалась очень низкой (Vasu e. a., 1978; Kovalev e. a., 1979).

Синтез и распад липопротеидов в тканях (печени) тесно связаны с функциональным состоянием организма. Показано действие на них глюкокортикоидов, адреналина, инсулина и других гормонов (Панин, Поляков, 1976). В условиях стресса изменяется также липопротеидный спектр крови. В связи с этим на срезах печени и надпочечников нами изучено влияние кортизола, адреналина и АКТГ на поглощение и внутриклеточное распределение  $^{125}\text{I}$ -липопротеидов. Показано, что кортизол увеличивал включение метки из ЛПОНП во фракцию микросом печени и не влиял на распределение ее между клеточными органеллами при добавлении в среду инкубации ЛПНП и ЛПВП (табл. 34).

Адреналин повышал включение метки из ЛПОНП в митохондрии, из ЛПНП - в крупные мембраны и снижал радиоактивность митохондрий при добавлении в среду инкубации ЛПВП (см. табл. 34). Присутст-



Таблица 33

Поглощение<sup>125</sup>J-ЛП срезами печени и надпочечников крыс и распределение метки между внутриклеточными структурами ( $M \pm m$ ), имп.·мин<sup>-1</sup>·мг ткани<sup>-1</sup>

Внутриклеточные структуры	Ткань	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Крупные мембраны	Печень	0,8±0,30	0,9±0,44	1,8±0,65
	Надпочечники	7,0±0,12	5,4±1,05	13,0±2,30
Мелкие мембраны	Печень	0,6±0,24	1,4±0,45	1,0±0,36
	Надпочечники	5,6±0,07	5,4±1,35	8,6±1,45
Ядра	Печень	7,8±4,14	2,7±0,79	5,0±1,30
	Надпочечники	19,3±3,10	15,6±1,55	34,1±3,60
Митохондрии	Печень	5,2±1,25	4,9±1,57	6,7±1,40
	Надпочечники	63,1±17,70	29,3±5,30	71,3±13,50
Лизосомы	Печень	3,6±1,63	3,3±0,91	4,9±1,02
	Надпочечники	30,7±5,70	22,0±3,65	62,9±13,90
Микросомы	Печень	4,7±0,98	3,6±0,81	4,8±0,98
	Надпочечники	35,7±4,40	23,9±3,75	71,5±9,05
Супернатант	Печень	9,5±1,06	10,2±1,28	25,2±5,53
	Надпочечники	101,9±21,60	74,0±14,10	305,3±53,20
Суммарная РА в 1 мг ткани	Печень	32,2±9,10	27,0±6,25	49,4±11,24
	Надпочечники	263,3±52,71	175,6±30,75	566,7±97,00
	НП/П	8,2	6,5	11,5

Примечание. Для печени - 10 опытов, для надпочечников - 7.

их ката  
следова  
Мы уже  
зосомат  
рикетт  
гать на  
функции  
И  
шающа  
шению  
что на  
нов ис  
1976)  
страто  
холест  
ников  
из лиз  
вае це  
ся в с  
vane  
ровы и  
ким  
коры  
на тка  
ются  
вует  
ром в  
ни ли  
лась  
е. а.  
(ни) те  
ганизм  
адрене  
ликов,  
же лип  
срезах  
корти  
рикетт  
казано  
из ЛП  
распре  
при по  
(табл.  
А  
в мито  
синтети  
в сред



Надпочечники

Печень

Надпочечники

30,7±5,70

4,7±0,98

35,7±4,40

3,0±0,81

23,9±3,70

10,0±1,00

1,3±0,30

11,0±1,10

1,0±0,10

49,4±11,24  
566,7±97,00  
11,5

27,0±6,25  
175,6±30,75  
6,5

32,2±9,10  
263,3±52,71  
8,2

Суммарная РА в 1 мг  
Печень  
Надпочечники  
НП/П  
ткани

Примечание. Для печени - 10 опытов, для надпочечников - 7.

их катаболизме. Это подтверждается и другими исследователями (Van Berkel; Van Tol, 1978). Мы уже указывали, что данный процесс связан с лизосомами. Однако присутствие метки в других внутриклеточных структурах печени позволяет предполагать наличие у апопротеинов сложной регуляторной функции.

Интерес представляет высокая липопротеидпоглощающая способность надпочечников, особенно по отношению к ЛПВП. Данный факт легко понять, если учесть, что надпочечники крыс для синтеза стероидных гормонов используют холестерин ЛПВП (Gwynne e.a., 1976). Вместе с тем у мышей и коров основным субстратом для синтеза стероидов в надпочечниках служит холестерин ЛПНП. В клетках коркового слоя надпочечников у этих животных поглощенный холестерин ЛПНП из лизосом переносится к митохондриям, где боковая цепь холестерина отщепляется и он превращается в стероидные гормоны (Faust e.a., 1977; Kovanen e.a., 1979). Интересно, что в тканях коровы наибольшее число связывающих мест с высоким сродством приходится на клеточные мембраны коры надпочечников и желтого тела яичников, т.е. на ткани, в клетках которых интенсивно синтезируются стероидные гормоны и соответственно существует высокая потребность в холестерине. В мозговом веществе надпочечников и интерстициальной ткани яичников ЛПНП-связывающая способность оказалась очень низкой (Basu e.a., 1978; Kovanen e.a., 1979).

Синтез и распад липопротеидов в тканях (печени) тесно связаны с функциональным состоянием организма. Показано действие на них глюкокортикоидов, адреналина, инсулина и других гормонов (Панин, Поляков, 1976). В условиях стресса изменяется также липопротеидный спектр крови. В связи с этим на срезах печени и надпочечников нами изучено влияние кортизола, адреналина и АКТГ на поглощение и внутриклеточное распределение  $^{125}\text{I}$ -липидов. Показано, что кортизол увеличивал включение метки из ЛПОНП во фракцию микросом печени и не влиял на распределение ее между клеточными органеллами при добавлении в среду инкубации ЛПНП и ЛПВП (табл. 34).

Адреналин повышал включение метки из ЛПОНП в митохондрии, из ЛПНП - в крупные мембраны и снижал радиоактивность митохондрий при добавлении в среду инкубации ЛПВП (см. табл. 34). Присутст-



Таблица 34

Влияние адреналина и кортизола на проникновение и связывание  $^{125}\text{I}$ -ЛП клеточными органеллами печени крыс ( $M \pm m$ ), имп.мин $^{-1}$ .мг белка $^{-1}$

Внутриклеточные структуры	Адреналин			Кортизол		
	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Крупные мембраны	-33,5 $\pm$ 30,0	24,0 $\pm$ 24,0*	186,5 $\pm$ 104,5	82 $\pm$ 34	112 $\pm$ 60	65 $\pm$ 27
	+24,0 $\pm$ 24,0	90,5 $\pm$ 26,0	175,5 $\pm$ 90,0	180 $\pm$ 65	37 $\pm$ 24	164 $\pm$ 60
Мелкие мембраны	-43,0 $\pm$ 36,0	66,5 $\pm$ 47,5	65,0 $\pm$ 34,0	44 $\pm$ 17	178 $\pm$ 77	128 $\pm$ 77
	+23,0 $\pm$ 17,0	10,5 $\pm$ 10,5	11,0 $\pm$ 8,0	53 $\pm$ 29	99 $\pm$ 59	133 $\pm$ 37
Ядра	-133,5 $\pm$ 61,5	72,0 $\pm$ 61,5	72,0 $\pm$ 61,5	191 $\pm$ 41	193 $\pm$ 69	251 $\pm$ 69
	+177,5 $\pm$ 23,5	100,5 $\pm$ 41,5	198,5 $\pm$ 106,0	120 $\pm$ 33	172 $\pm$ 39	243 $\pm$ 55
Митохондрии	-116,5 $\pm$ 36,0*	92,0 $\pm$ 22,5	292,0 $\pm$ 90,5*	241 $\pm$ 51	241 $\pm$ 88	313 $\pm$ 80
	+213,0 $\pm$ 36,0	245,5 $\pm$ 60,5	112,0 $\pm$ 80,0	329 $\pm$ 81	259 $\pm$ 63	301 $\pm$ 75
Лизосомы	-212,5 $\pm$ 89,5	271 $\pm$ 96,5	538,0 $\pm$ 57,5	288 $\pm$ 96	245 $\pm$ 91	452 $\pm$ 159
	+331,0 $\pm$ 130,5	210,0 $\pm$ 103,0	338,0 $\pm$ 131,0	285 $\pm$ 82	307 $\pm$ 96	351 $\pm$ 80
Супернатант	-234,0 $\pm$ 37,5	214,0 $\pm$ 22,0	969,5 $\pm$ 272,0	442 $\pm$ 92*	490 $\pm$ 168	458 $\pm$ 105
	+344,0 $\pm$ 73,0	233,5 $\pm$ 32,0	746,5 $\pm$ 320,0	656 $\pm$ 101	482 $\pm$ 106	648 $\pm$ 157
Микросомы	-241,5 $\pm$ 102,5	193,0 $\pm$ 28,5	474,5 $\pm$ 193,0	227 $\pm$ 47	259 $\pm$ 50	493 $\pm$ 106
	+344,0 $\pm$ 79,5	134,5 $\pm$ 60,5	308,5 $\pm$ 173,0	249 $\pm$ 66	277 $\pm$ 84	587 $\pm$ 129

Примечание. Минус - без гормона, плюс - с гормоном. Число опытов - 4-6.



вие значительных количеств метки в различных компартментах клеток печени (супернатант, митохондрии, ядра) позволяет допустить возможность липопротеидной регуляции различных внутриклеточных процессов, в том числе и энергетического обмена. В пользу этого свидетельствуют проведенные ранее исследования (Панин, Поляков, 1976; Панин, Третьякова, 1978; Панин, Кузменко, 1979).

Установлено, что АКТГ, добавленный к переживающим срезам надпочечников крыс вместе с ЛПВП, дополнительно "нагруженными" холестерином или прегненолоном, резко стимулировал продукцию стероидных гормонов (Панин, Поляков, 1976, 1979). ЛПОНП тормозили стимулирующий эффект АКТГ на стероидогенез, ингибирующе действовали также непосредственно ЛП с плотностью менее 1,063 г/мл. Ингибирующий эффект опосредовался через белковый компонент ЛП. По данным Гвина с соавторами (Gwynne e.a., 1976), поглощение холестерина из ЛПВП надпочечниками регулируется АКТГ и, по-видимому, белковым компонентом ЛПВП. Взаимоотношения между ними абсолютно не исследованы. Опыты на переживающих срезах надпочечников показали, что АКТГ не влиял на поглощение и распределение меченных по белку ЛП между субклеточными фракциями. Отсутствие действия АКТГ на поглощение и распределение  $^{125}\text{I}$ -ЛП между клеточными органеллами свидетельствует о том, что ЛП и АКТГ регулируют стероидогенез с помощью разных механизмов.

Механизм проникновения меченных радиоактивным иодом апопротеинов в клетки нельзя считать ясным. Проникновение их в клетку в составе ЛП-частицы не вызывает сомнения, но в этом случае радиоактивность должна локализоваться в основном во вторичных лизосомах. Неравномерное распределение метки по субклеточным структурам, влияние на этот процесс определенных гормонов позволяет думать, что в данном случае речь идет не о рецепции ЛП-частицы целиком и эндоцитозе, а об ином, третьем механизме. Он, вероятно, связан с проникновением в клетку отдельных апопротеинов, которые в организме всегда присутствуют и вне липопротеидов. Этому есть уже отдельные предпосылки.

Показано, что липопротеиды крови человека всех классов в равной степени, как и апопротеины, увеличивали катионную проводимость искусственных бислойных липидных мембран. Основная роль в этом процессе принадлежала белковому компоненту (Герасимова и др., 1980; Твердослив и др., 1980). При низких концентрациях в среде липопротеиды адсорбировались на поверхности бислойных липидных мембран, а при высоких концентрациях встраивались в нее. В этом процессе участвовали как белковые, так и липидные компоненты. Вполне возможно, что такое взаимодействие происходит и в организме между клеточными мембранами и апопротеидами, связанными с ЛП и находящимися в свободном состоянии. Проникновение в клетку (речь идет о печени) липопротеидов в результате рецепции и эндоцитоза — это, скорее, путь их катаболизма. Проникновение отдельных апопротеинов в клетку — это регуляция внутриклеточного метаболизма.



Роль липопротеидов сыворотки крови в регуляции гликолиза и гликогенолиза. Как отмечено, ключевые ферменты гликолиза регулируются в организме катехоламинами, глюкокортикоидами и инсулином. Последний, снижая содержание цАМФ в тканях, выступает в роли контргормона. Ингибирование активности ключевых ферментов гликолиза при стрессе либо обусловлено увеличением продукции глюкокортикоидов и катехоламинов (непродолжительная физическая нагрузка), либо не очень значительным повышением продукции этих гормонов на фоне снижения инсулина в крови (голодание). Действие адаптивных гормонов реализовалось через цАМФ-зависимые механизмы. Однако в эти представления не укладывалось усиление активности тех же ферментов при плавании предварительно голодавших животных. Эти результаты получили объяснение после того, как нами было изучено влияние липопротеидов сыворотки крови различной плотности на ключевые ферменты анаэробной фазы окисления углеводов. В результате преинкубации срезов печени с ЛПВП достоверно возрастала скорость гликолиза и гликогенолиза (табл. 35). Эффекта не выявлено при использовании в качестве субстрата Г-6-Ф или ФДФ. Слабо выраженный активирующий эффект на гликолиз и гликогенолиз оказывали ЛПНП, практически не действовали ЛПОНП. У голодавших животных количество ЛПНП и ЛПОНП в крови было повышено. При физической нагрузке ЛПОНП в работающих мышцах подвергались активному воздействию липопротеиновой липазы, при этом происходил сдвиг ЛП-спектра в сторону увеличения ЛПВП. Последние активно утилизировались печенью, в результате чего, вероятно, повышалась скорость гликолиза и гликогенолиза при плавании после голодания.

Полученные результаты указывают на возможность регуляции ключевых ферментов анаэробного окисления углеводов (гексокиназы, фосфоорилазы) липопротеидами крови. Этот механизм проявляет себя не только в печени.

Учитывая, что некоторые ключевые ферменты углеводного обмена в тканях представлены различными изозимными формами, интересно было проверить влияние на них белкового компонента липопротеидов различной плотности. С этой целью исследовались два фермента: гексокиназа и Г-6-ФДГ.

Показано, что добавление к супернатанту печени апо-ЛПВП или апо-ЛПОНП повышает активность гексокиназы в первом случае на 132%, во втором — на 142%. Определение изозимного спектра с помощью электрофореза в полиакриламидном геле выявило значительную (до 150%) активацию ГК-II, в меньшей степени ГК-III и ГК-I (148 и 123% соответственно) в присутствии апо-ЛПВП. Под влиянием апо-ЛПОНП активность ГК-II увеличивалась до 170%, ГК-III — до 160% и ГК-I — до 130% (рис. 27). Активность гексокиназы в данном случае не определялась.

Общая активность Г-6-ФДГ в супернатанте печени достоверно увеличивалась только под влиянием апо-ЛПОНП, но при оценке изозимного спектра существенных отклонений от контроля не

Субстрат	В ткани печени	без добавок	в срезах	
			ЛПОНП	ЛПНП
Активные липопротеидов сыворотки кроль лактата - ммоль · л <sup>-1</sup> · мг белка <sup>-1</sup>				
Гликолиз				
Гликогенолиз				



Таблица 35

Влияние липопротеидов сыворотки крови различной плотности на скорость гликолиза и гликогенолиза в срезах печени крыс ( $M \pm m$ ), ммоль лактата  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$

Субстрат окисления	В ткани печени	В срезах			
		без добавок	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Глюкоза (6)	$9,1 \pm 1,1$	$9,3 \pm 0,7$	$10,4 \pm 1,1$	$12,1 \pm 1,1$	$13,5 \pm 1,4^*$
Гликоген (6)	$13,9 \pm 0,7$	$15,2 \pm 0,8$	$15,3 \pm 0,8$	$17,2 \pm 1,1$	$19,7 \pm 2,2^*$
Г-6-Ф (6)	$23,1 \pm 1,6$	$23,0 \pm 1,1$	$21,3 \pm 1,8$	$21,7 \pm 1,8$	$24,7 \pm 2,2$
ФДФ (6)	$48,2 \pm 3,1$	$46,5 \pm 3,4$	$40,7 \pm 2,4$	$41,2 \pm 2,3$	$41,1 \pm 2,5$

\* Изменения достоверны по отношению к "срезам без добавок".

Таблица 36

Влияние липопротеидов сыворотки крови на активность АТФазы митохондрий печени крыс ( $M \pm m$ ), мкмоль фосфора  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$

Состояние животных	Без липопротеидов	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП
Контроль (15)	$1,77 \pm 0,12$	$2,03 \pm 0,13^*$	$1,95 \pm 0,11$	$1,86 \pm 0,15$
Голодание (11)	$1,69 \pm 0,25$	$1,87 \pm 0,23^*$	$1,66 \pm 0,27$	$1,63 \pm 0,24$
Плавание с грузом (9)	$1,57 \pm 0,15$	$1,97 \pm 0,2^*$	$1,94 \pm 0,2^*$	$1,84 \pm 0,2^*$



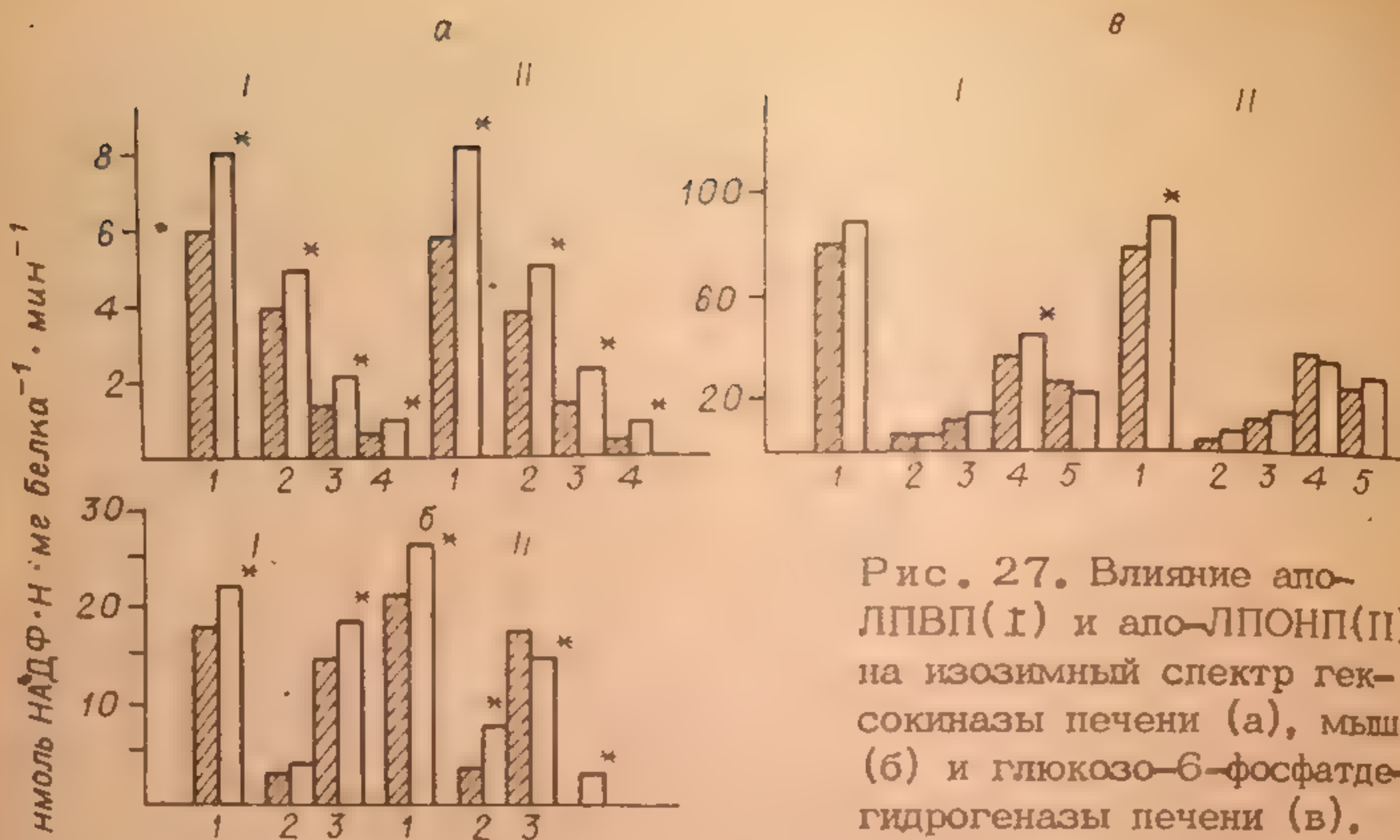


Рис. 27. Влияние апо-ЛПВП(I) и апо-ЛПОНП(II) на изозимный спектр гексокиназы печени (а), мышц (б) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы печени (в).

Для а,б: 1 – общая активность фермента, 2 – ГК-1, 3 – ГК-2, 4 – ГК-3; для в: 1 – общая активность фермента, 2 – первый изозим, 3 – второй изозим, 4 – третий изозим, 5 – четвертый изозим.

обнаружено (рис. 27). Апо-ЛПВП достоверно усиливали активность только третьего изозима Г-6-ФДГ.

Интересные результаты получены в скелетной мускулатуре крыс. Добавление к мышечному супернатанту апо-ЛПВП приводило к повышению активности гексокиназы на 120%, преимущественно за счет ГК-II. Апо-ЛПОНП также увеличивали активность гексокиназы, но в основном за счет ГК-1. Активность ГК-II даже снижалась, но при этом появлялся еще один изозим, в норме не определяемый у животных. Он обладал меньшей электрофоретической подвижностью и был результатом расщепления ГК-II (см. рис. 27). Образование биоконплекса между гексокиназой второго типа и одним из апопротеинов хиломикрон описано нами ранее (Панин, 1978). Полученные результаты свидетельствуют о том, что новые изозимные формы не всегда могут быть следствием генотипических изменений. В данном случае речь идет о новом фенотипическом признаке, которому не предшествуют какие-либо структурные перестройки генома. В надпочечниках крыс более существенная активация гексокиназы и Г-6-ФДГ наблюдалась под влиянием апо-ЛПВП. Апо-ЛПОНП практически эффекта не оказывали.

Влияние липопротеидов сыворотки крови на окислительные процессы в митохондриях. Значительный интерес представляет регуляция липопротеидами митохондриальных ферментов. Нами определялась активность АТФазы митохондрий. Показано, что голодание и интенсивная физическая нагрузка несколько тормозят активность АТФазы (результаты недостоверны). ЛПВП, добавленные



в инкубационную среду к митохондриям, повышали активность фермента во всех состояниях: контрольные животные, голодание 3 сут, плавание с грузом (табл. 36). ЛПНП и ЛПОНП в аналогичных условиях оказывали активирующий эффект только у животных, выполнявших интенсивную физическую работу. Существует мнение, что ЛПОНП печенью не потребляются даже у голодающих животных (Mayers, Felts, 1967). Если это так, то в соответствии с полученными нами результатами в гепатоциты легко проникают апо-ЛПОНП, так же как и апо-ЛПНП. В свете этих данных активацию АТФазы в митохондриях животных, выполняющих интенсивную физическую работу, под влиянием липопротеидов низкой и очень низкой плотности, следует рассматривать как один из механизмов регуляции окислительных процессов в организме. Электронно-микроскопические исследования печени этих животных показали, что часть митохондрий в гепатоцитах находится в состоянии набухания, на кристах встречаются электронно-плотные гранулы. Некоторые митохондрии непосредственно контактировали с липидными включениями клетки. Структурно-функциональная перестройка митохондрий, вероятно, объясняет то, что у плавающих животных митохондриальная АТФаза становится более доступной для регуляторного влияния липопротеидов, в том числе и для ЛПНП и ЛПОНП.

Для того чтобы решить вопрос, за счет чего активируется фермент (за счет липидного или белкового компонента липопротеидов), нами использованы апопротеины, полученные после делипидирования липопротеидов. Апопротеины оказывали более выраженный активирующий эффект на АТФазу, чем липопротеиды, что, вероятно, связано с большей доступностью фермента для низкомолекулярного белка (апопротеина). Данный эффект лежит, по-видимому, в основе липопротеидной активации АТФазы митохондрий, показанной выше. Эффект активации фермента можно воспроизвести на целостном организме. Если животным с экспериментальным диабетом вводить гидрокортизон с адреналином, то активность АТФазы у них на 3-и сутки возрастает на 35%: контроль —  $1,72 \pm 0,12$ , опыт —  $2,33 \pm 0,32$  мкмоль  $P_n$  на 1 мг белка  $M_x$  за 30 мин ( $P < 0,05$ ). Данная эндокринная ситуация приводит к значительному повышению в крови липидных фракций, в том числе и липопротеидов различных классов (Панин, 1975). В тканях развивается жировая инфильтрация, особенно она выражена в печени. Известно, что жирные кислоты и их КоА-производные ингибируют также митохондриальные ферменты, как АТФаза и адениннуклеотидтранслоказа (Pande, Blanchaer, 1971; Ho Chong, Pande, 1974). Учитывая это, можно допустить, что эффект активации в наших условиях связан именно с действием апопротеинов, синтез которых под влиянием глюкокортикоидов увеличивается (см. ч. II, гл. 3).

Апопротеины влияют на скорость дыхания в митохондриях печени экспериментальных животных. Последняя зависит от состояния животного, типа липопротеида, дозы апопротеинового белка и окисляемого субстрата. При голодании скорость дыхания в мито-



Таблица 37

Эффект дозы различных апо-ЛП при действии их на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс при голодании

Апо-ЛП, мкг/мг бел- ка Мх <sup>-1</sup>	Скорость дыхания, натом O <sub>2</sub> · мин <sup>-1</sup> · ·мг белка Мх <sup>-1</sup>		ДК по Чансу	АДФ/О	Скорость фосфори- лирования, нмоль АДФ · мин <sup>-1</sup> · мг белка <sup>-1</sup>
	Состояние 3	Состояние 4			
Пируват + малат					
Апо-ЛПОНП					
Без добавок	39,82±1,96	17,57±0,69	2,42±0,160	2,21±0,08	86,76±4,24
5,51	46,89±3,47	23,21±2,63	2,19±0,110	1,89±0,13	82,64±7,02
12,20	50,10±2,38**	23,32±1,36**	2,09±0,068	1,54±0,12**	71,19±9,65
23,28	17,93±1,61	17,93±1,61	1,0	0	0
Апо-ЛПВП					
5,66	48,24±3,93	21,56±1,43*	2,28±0,119	1,87±0,11	86,85±3,13
11,39	53,09±3,06**	23,94±2,16**	2,28±0,090	1,69±0,20*	84,80±6,19
23,27	54,83±3,64**	26,78±1,44***	2,04±0,026*	1,86±0,11*	83,90±4,73
Пальмитоил-карнитин					
Апо-ЛПОНП					
Без добавок	54,74±2,85	23,04±1,18	2,37±0,103	2,20±0,06	111,5±6,21
5,51	61,45±3,32	32,85±3,65*	3,075±0,130	1,74±0,12**	91,62±7,26
12,20	65,40±3,11	30,90±2,55*	2,04±0,105*	1,49±0,14***	89,97±11,00
23,28	21,69±1,95	21,69±1,95	1,0	0	0
Апо-ЛПВП					
5,56	78,98±3,22***	34,09±1,87*	2,29±0,136	1,65±0,07***	106,74±8,21
11,39	75,85±2,05***	35,14±2,88**	2,23±0,113	1,55±0,15**	107,49±9,42
23,27	77,65±3,41***	42,02±4,50**	2,10±0,100	1,57±0,14***	104,57±6,04

Всего животных 10. \* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 ; \*\*\* P < 0,001.

Примечание. ДК - дыхательный контроль. В опыт взято 9 животных. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ;

\*\*\*  $P < 0,001$ .

хондриях несколько увеличивалась. В 4 при этом более заметно в состоянии. От окисления пальмитоил-карнитина. Снизилось также некоторое снижение скорости фосфорилирования. Апо-ЛПВТ в низ-тат некоторого разобщения дыхания и фосфорилирования (5,5 мкг/мг. бел-ка Мх) увеличивали достоверно ско-рость дыхания на пальмитоил-карни-тине в состоянии 4 у интактных и в состоянии 3 и 4 у голодавших живот-ных. Некоторое уменьшение скорости фосфорилирования в последнем случае обусловлено появлением разобщающе-го эффекта (табл. 37). При более вы-соких концентрациях апо-ЛПВТ (12; 23,3 мкг/мг белка Мх) возрастала скорость дыхания на пальмитоил-кар-нитине в обоих состояниях у интакт-ных животных, на пирувате с голо-дом и пальмитоил-карнитине у голо-давших животных. В этих условиях эффект разобщения в значительной сте-пени компенсировался усилением ско-рости дыхания в состоянии 3, так что скорость фосфорилирования существен-но не снижалась.

В действии апо-ЛПОНТ выявле-ны принципиальные различия. Во-пер-вых, скорость дыхания более возраст-ала в состоянии 4. Во-вторых, силь-нее выражался разобщающий эффект. В-третьих, при концентрации апопро-теинового белка 23,3 мкг наступало полное разобщение дыхания и фосфо-рирования (см. табл. 37). В при-сутствии АДФ (состояние 3) сохра-лось 38-40% дыхания на малате с пируватом и 45-47% на пальмитоил-карнитине независимо от состояния животного. Дыхание без фосфорилиро-вания связано с увеличением тепло-продукции. Таким образом, митохонд-рии печени под влиянием апо-ЛПОНТ превратились из генератора АТФ в ге-нератор тепла. Открытый нами меха-низм повышения теплопродукции под



Таблица 37

Эффект дозы различных апо-ЛП при действии их на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс при голодании

Апо-ЛП, мкг/мг бел- ка Мх <sup>-1</sup>	Скорость дыхания, натом O <sub>2</sub> · мин <sup>-1</sup> · ·мг белка Мх <sup>-1</sup>		ДК по Чансу	АДФ/О	Скорость фосфори- лирования, нмоль АДФ · мин <sup>-1</sup> · мг белка <sup>-1</sup>
	Состояние 3	Состояние 4			
Пируват + малат					
Апо-ЛПОНП					
Без добавок	39,82±1,96	17,57±0,69	2,42±0,160	2,21±0,08	86,76±4,24
5,51	46,89±3,47	23,21±2,63	2,19±0,110	1,89±0,13	82,64±7,02
12,20	50,10±2,38 <sup>xx</sup>	23,32±1,36 <sup>xx</sup>	2,09±0,068	1,54±0,12 <sup>xx</sup>	71,19±9,65
23,28	17,93±1,61	17,93±1,61	1,0	0	0
Апо-ЛПВП					
5,66	48,24±3,93	21,56±1,43*	2,28±0,119	1,87±0,11	86,85±3,13
11,39	53,09±3,06 <sup>xx</sup>	23,94±2,16 <sup>xx</sup>	2,28±0,090	1,69±0,20*	84,80±6,19
23,27	54,83±3,64 <sup>xx</sup>	26,78±1,44 <sup>xxx</sup>	2,04±0,026*	1,86±0,11*	83,90±4,73
Пальмитоил-карнитин					
Апо-ЛПОНП					
Без добавок	54,74±2,85	23,04±1,18	2,37±0,103	2,20±0,06	111,5±6,21
5,51	61,45±3,32	32,85±3,65*	3,075±0,130	1,74±0,12 <sup>xx</sup>	91,62±7,26
12,20	65,40±3,11	30,90±2,55*	2,04±0,105*	1,49±0,14 <sup>xxx</sup>	89,97±11,60
23,28	21,69±1,95	21,69±1,95	1,0	0	0
Апо-ЛПВП					
5,56	78,98±3,22 <sup>xxx</sup>	34,09±1,87*	2,29±0,136	1,65±0,07 <sup>xxx</sup>	106,74±8,21
11,39	75,85±2,05 <sup>xxx</sup>	35,14±2,88 <sup>xx</sup>	2,23±0,113	1,55±0,15 <sup>xx</sup>	107,49±9,42
23,27	77,65±3,41 <sup>xxx</sup>	42,02±4,50 <sup>xx</sup>	2,10±0,100	1,57±0,14 <sup>xxx</sup>	104,57±6,04

\* P < 0,05 · \*\* P < 0,01;

Примечание. ДК - дыхательный контроль. В опыт взято 9 животных. \* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01;

xxx P < 0,001.

хонд Это окис меч скор тат и ф ких ка рос тин сос нрд фос обу го сор 23 скк ни ны то да эф пе ро скк не



111,5±6,21  
91,62±7,26  
2,20±0,06  
1,74±0,12\*\*  
2,37±0,103  
3,075±0,130  
23,04±1,18  
32,85±3,65\*  
54,74±2,85  
61,45±3,32

12,20	65,40±3,11	30,90±2,55*	2,04±0,105*	1,49±0,14***	89,97±11,60
23,28	21,69±1,95	21,69±1,95	1,0	0	0
Апо-ЛПВП					
5,56	78,98±3,22***	34,09±1,87*	2,29±0,136	1,65±0,07***	106,74±8,21
11,39	75,85±2,05***	35,14±2,88**	2,23±0,113	1,55±0,15**	107,49±9,42
23,27	77,65±3,41***	42,02±4,50**	2,10±0,100	1,57±0,14***	104,57±6,04

Примечание. ДК - дыхательный контроль. В опыт взято 9 животных. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ .

хондриях несколько увеличивалась. Это более заметно в состоянии 4 при окислении пальмитоил-карнитина. Отмечалось также некоторое снижение скорости фосфорилирования как результат некоторого разобщения дыхания и фосфорилирования. Апо-ЛПВП в низких концентрациях (5,5 мкг/мг белка Мх) увеличивали достоверно скорость дыхания на пальмитоил-карнитине в состоянии 4 у интактных и в состоянии 3 и 4 у голодавших животных. Некоторое уменьшение скорости фосфорилирования в последнем случае обусловлено появлением разобщающего эффекта (табл. 37). При более высоких концентрациях апо-ЛПВП (12; 23,3 мкг/мг белка Мх) возрастала скорость дыхания на пальмитоил-карнитине в обоих состояниях у интактных животных, на пирувате с мала-том и пальмитоил-карнитине у голодавших животных. В этих условиях эффект разобщения в значительной степени компенсировался усилением скорости дыхания в состоянии 3, так что скорость фосфорилирования существенно не снижалась.

В действии апо-ЛПОНП выявлены принципиальные различия. Во-первых, скорость дыхания более возрастала в состоянии 4. Во-вторых, сильнее выражался разобщающий эффект. В-третьих, при концентрации апопротеинового белка 23,3 мкг наступало полное разобщение дыхания и фосфорилирования (см. табл. 37). В присутствии АДФ (состояние 3) сохранялось 38-40% дыхания на малате с пируватом и 45-47% на пальмитоил-карнитине независимо от состояния животного. Дыхание без фосфорилирования связано с увеличением теплопродукции. Таким образом, митохондрии печени под влиянием апо-ЛПОНП превратились из генератора АТФ в генератор тепла. Открытый нами механизм повышения теплопродукции под



влиянием апопротеинов чрезвычайно важен для понимания закономерностей развития адаптации к холоду. Ранее мы отмечали, что у людей, адаптированных к холоду, увеличено количество липопро-теидов низкой и очень низкой плотности в крови. Содержание этой фракции ЛП в крови всегда возрастало у людей при охлаждении.

Влияние липопро-теидов сыворотки крови на стероидогенез в надпочечниках. Более 80% стероидных гормонов в надпочечниках синтезируется из холестерина сосудистого происхождения (Borkowski, 1972). С.М.Андерсен и др. (Andersen e.a., 1976) определили, что в норме скорость синтеза стероидных гормонов в надпочечниках крыс невелика. Подавление синтеза липопро-теидов в печени приводило к 50-кратному увеличению синтеза стероидов в надпочечниках. Авторы пришли к выводу, что холестерин липопро-теидов сыворотки крови играет важную роль в регуляции синтеза стероидов не только в надпочечниках, но и во многих других тканях. Не вызывает сомнения, что свойства липопро-теидов в этом отношении далеко еще не раскрыты.

Добавление к срезам надпочечников интактных животных гомологичных липопро-теидов, полученных с помощью препаративного электрофореза, сокращало продукцию глюкокортикоидов в среде инкубации (Панин, 1978). Ингибирующим эффектом ( $P < 0,01$ ) обладали ХМ, ЛПОНП и ЛПНП, т.е. липопро-теиды с плотностью меньше  $1,063 \text{ г/см}^3$ . Добавление к срезам ЛПВП практически не изменяло продукцию глюкокортикоидов. Добавление к инкубатам надпочечников липопро-теидов, выделенных из сыворотки крови стрессированных крыс (плавание 3 ч, голодание 2 сут), оказывало эффект, подобный действию липопро-теидов из сыворотки контрольных животных.

Учитывая возможность различной "чувствительности" надпочечников к регуляторному влиянию липопро-теидов в зависимости от физиологического состояния организма, мы поставили опыты на надпочечниках стрессированных животных (голодание 2 сут), а также при стимуляции стероидогенеза АКТГ. В этой серии опытов все фракции липопро-теидов с плотностью меньше  $1,063 \text{ г/см}^3$  оказывали ингибирующий эффект, не зависящий от исходного физиологического состояния организма. Стимуляция стероидогенеза АКТГ несколько подавлялась ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. Природа этих конкурентных взаимоотношений осталась неясной (Панин, 1978). Липопро-теиды, полученные с помощью препаративного ультрацентрифугирования, также изменяли продукцию 11-ОКС (табл. 38). Наибольшим ингибирующим эффектом обладали ЛПОНП человека (34%) и крысы (22%). Несколько слабее он был выражен у ЛПНП крыс. ЛПВП крыс не изменяли продукцию 11-ОКС надпочечниками. Интересно, что ЛПВП человека оказывали ингибирующее действие на стероидогенез в срезах надпочечников крыс. Возможно, это связано с несколько иным составом как липидного, так и белкового компонента.

Существует мнение, что степень нагруженности липопро-теидов холестерином, их концентрация в сыворотке крови могут существенно



Таблица 38

Влияние различных липопропротеидов, полученных с помощью препаративного ультрацентрифугирования, на стероидогенез у крыс

Фракция	Число опытов	Опыт	Контроль	P
ЛПОНП (крыса)	9	$1,64 \pm 0,06$	$2,10 \pm 0,08$	$< 0,01$
ЛПОНП (человек)	6	$1,21 \pm 0,20$	$1,84 \pm 0,17$	$< 0,001$
ЛПНП (крыса)	9	$1,82 \pm 0,07$	$2,10 \pm 0,18$	$= 0,05$
ЛПНП (человек)	6	$1,68 \pm 0,12$	$1,69 \pm 0,07$	Не достоверно
ЛПВП (крыса)	9	$1,83 \pm 0,23$	$1,82 \pm 0,26$	
ЛПВП (человек)	6	$1,84 \pm 0,25$	$2,20 \pm 0,31$	$= 0,05$

Примечание. Стероидогенез оценивался по продукции 11-ОКС, мкг/(100 мг ткани · ч). Контролем служила продукция 11-ОКС без добавления липопропротеидов, а опытом — с добавлением липопропротеидов.

влиять на интенсивность стероидогенеза в надпочечниках. Вместе с тем имеются факты, указывающие на то, что почти все известные регуляторные свойства липопропротеидов связаны с белковым компонентом. В связи с этим различные фракции липопропротеидов сыворотки крови, выделенные с помощью препаративного ультрацентрифугирования, предварительно делипидировались смесью органических растворителей. Полученный белковый компонент (суммарная фракция апопротеинов) добавлялся в инкубационную среду. Исследования показали, что наибольшим ингибирующим эффектом обладали апо-ЛПОНП. Они полностью воспроизводили эффект интактных ЛПОНП. Апо-ЛПВП, как и использованный в качестве нейтрального белка раствор человеческого альбумина в концентрации 0,1–0,3 мг/мл, на стероидогенез не действовали (табл. 39).

Таким образом, в опытах *in vitro* показано ингибирование липопропротеидами сыворотки крови человека и крыс с плотностью меньше  $1,063 \text{ г/см}^3$  стероидогенеза в надпочечниках. Продукция кортистерона в равной степени снижалась при добавлении липопропротеидов, выделенных электрофоретическим способом из сыворотки крови как интактных, так и стрессированных животных. Эффект липопропротеидов не зависел от функционального состояния надпочечников, поскольку обнаружен на железах голодавших животных и при стимуляции стероидогенеза АКТГ. Ингибирующий эффект ЛПОНП зарегистрирован нами и при получении их с помощью препаративного ультра-



Таблица 39

Влияние апопротеинов на продукцию 11-ОКС надпочечниками контрольных животных,  $M \pm m$

Фракция	Число опытов	Опыт	Контроль	P
Апо-ЛПОНП	16	$1,22 \pm 0,12$	$1,87 \pm 0,19$	0,01
Апо-ЛПВП	15	$1,95 \pm 0,19$	$2,06 \pm 0,20$	НД
Альбумин	3	$2,50 \pm 0,38$	$2,49 \pm 0,44$	НД

Примечание. Продукция 11-ОКС – в мкг/(100 мг ткани·ч). Контроль – продукция 11-ОКС без добавления апопротеинов, опыт – с добавлением апопротеинов.

центрифугирования. Он не зависел от видовых особенностей организма (человек, крыса). Механизм снижения продукции глюкокортикоидов под влиянием липопротеидов связан не с липидным, а с белковым компонентом ЛПОНП и ЛПНП.

Для того чтобы понять механизмы регуляции стероидогенеза в надпочечниках, необходимо знать все не только прямые, но и обратные связи. Не вызывает сомнения длинная петля обратной связи: гипофиз – АКТГ – надпочечники – глюкокортикоиды – гипоталамус – гипофиз (или сразу на гипофиз). Хорошо известна короткая петля обратной связи: гипофиз – АКТГ – гипоталамус – гипофиз. Нами выявлена еще одна петля обратной связи: глюкокортикоиды – ЛПОНП – глюкокортикоиды, т.е. связь, которая реализуется через продукт метаболического действия глюкокортикоидов в печени – липопротеиды очень низкой плотности. Установленные эндокринно-метаболические взаимоотношения играют важную роль в регуляции энергетического обмена.

Влияние липопротеидов сыворотки крови на активность лизосомальных ферментов. В условиях стресса при действии на организм чрезвычайных раздражителей (голодание, физическая нагрузка разной интенсивности, ионизирующая радиация) повышается активность лизосомальных ферментов в разных тканях: печени, сердце, скелетной мускулатуре и др. (Панин, Маянская, 1977; Маянская и др., 1978). Механизмы активации лизосомальных ферментов при стрессе до сих пор неясны. Существует мнение, что стероидные гормоны, продукция которых при стрессе увеличивается, в высоких концентрациях стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают активность лизосомальных ферментов (Weissmann, 1969). Однако нами показано, что введение животным с экспериментальным диабетом гидрокортизона или гидрокортизона совмест-



Таблица 40

Изменение активности кислой фосфатазы в переживающих срезах печени под влиянием липопротеидов сыворотки крови,  $M \pm m$

Условие опыта	Активность, $\mu\text{моль } P_n \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$				
	свободная А	общая Б	А/Б	неосаждаемая	неосаждаемая при инкубации в гипотонической среде
Контроль (11)	$5,36 \pm 0,31$	$26,6 \pm 1,60$	0,201	$4,6 \pm 0,53$	$7,0 \pm 0,73$
ЛПОНП (7)	$6,8 \pm 0,41^*$	$26,1 \pm 2,03$	$0,263^*$	$4,4 \pm 0,58$	$7,9 \pm 0,65^*$
ЛПНП(9)	$9,4 \pm 0,86^*$	$25,0 \pm 1,65$	$0,377^*$	$4,4 \pm 0,77$	$7,21 \pm 0,61^*$
ЛПВП(9)	$7,2 \pm 0,45^*$	$26,5 \pm 1,86$	$0,277^*$	$3,9 \pm 0,31$	$8,3 \pm 0,62^*$

но с адреналином приводило к альтерации лизосомальных мембран, утечке лизосомальных ферментов в цитоплазму и даже в кровь. Преинкубация срезов печени в среде с добавлением гидрокортизона ( $3 \cdot 10^{-6}$  моль), адреналина ( $3 \cdot 10^{-6}$  моль) или дибутирил-цАМФ ( $10^{-5}$  моль) не изменяла стабильности лизосомальных мембран: не повышалась свободная и неосаждаемая активность ферментов при инкубации гомогенатов в гипотонической среде. Вероятно, роль мессенджера, через который реализуется лабилизирующее влияние глюкокортикоидов и катехоламинов на лизосомальный аппарат клетки, играет не цАМФ, а какое-то другое соединение. В данных условиях не может на него претендовать и цГМФ, так как он не образуется под влиянием глюкокортикоидов и катехоламинов. Лабелизация лизосом под действием адаптивных гормонов может опосредоваться через липопротеиды, содержание которых в крови увеличивается при введении стероидных гормонов (Панин, Поляков, 1976).

Преинкубация срезов печени с ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП показала, что ни одна из фракций липопротеидов не изменяла общей активности кислой фосфатазы, не изменялась при этом и неосаждаемая активность фермента (табл. 40). Свободная активность фермента увеличивалась во всех случаях, как и отношение свободной активности к общей. Воздействие гипотонической среды усиливало неосаждаемую активность кислой фосфатазы. Полученные результаты показывают, что липопротеиды сыворотки крови приводят к альтерации лизосомальных мембран, что сопровождается увеличением доступности субстрата соответствующему ферменту. Модификация лизосомальных мембран в переживающих срезах печени под влиянием раз-



Таблица 41

Изменение активности кислой фосфатазы и катепсина D в переживающих срезах печени под влиянием суммарной фракции апо-ЛПОНП или апо-ЛПВП,  $M \pm m$

Условие опыта	Фермент	Активность, $\mu\text{моль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая при инкубации в гипотонической среде
Контроль (9)	Кислая фосфатаза	$4,7 \pm 0,04$	$23,2 \pm 2,12$	$3,0 \pm 0,30$	$5,4 \pm 0,49$
	Катепсин D	$0,370 \pm 0,032$	$0,928 \pm 0,098$	$0,309 \pm 0,023$	$0,506 \pm 0,044$
Апо-ЛПОНП (6)	Кислая фосфатаза	$6,5 \pm 0,56^*$	$24,1 \pm 2,72$	$3,1 \pm 0,27$	$10,5 \pm 0,98$
	Катепсин D	$0,392 \pm 0,028$	$1,098 \pm 0,111$	$0,200 \pm 0,017$	$0,668 \pm 0,058^*$
Апо-ЛПВП	Кислая фосфатаза	$6,0 \pm 0,63$	$27,6 \pm 3,01$	$3,0 \pm 0,31$	$7,6 \pm 0,87^*$
	Катепсин D	$0,509 \pm 0,044^*$	$0,964 \pm 0,083$	$0,301 \pm 0,027$	$0,636 \pm 0,049^x$



личных фракций липопротеидов сыворотки крови свидетельствует о том, что последние легко проникают в клетку и оказывают там физиологическое действие. Но это не единственный механизм.

Альтерация лизосомальных мембран под влиянием липопротеидов сыворотки крови может быть связана не только с проникновением в клетку липопротеидной частицы целиком. Она возможна в результате транспорта через клеточную мембрану низкомолекулярных липопротеидных белков — апопротеинов. Нами поставлена серия исследований, в которой к переживающим срезам печени белых крыс добавляли суммарную фракцию апопротеинов, полученную после депонирования соответствующих липопротеидов смесью хлороформ — метанол.

Показано, что апо-ЛПОНП и апо-ЛПВП не изменяли общую активность лизосомальных гидролаз, как и неосаждаемую активность ферментов (табл. 41). Свободная активность лизосомальных ферментов повышалась под влиянием апопротеидов, причем апо-ЛПВП в большей степени, чем апо-ЛПОНП, усиливали активность катепсина D. Значительно возрастала неосаждаемая активность обоих ферментов после инкубации гомогенатов в гипотонической среде (0,125 М растворе сахарозы). Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Они не отрицают возможность проникновения в клетку липопротеидов сыворотки крови полностью путем рецепции и эндоцитоза, а, скорее, указывают на существование еще одного механизма: переноса апопротеинов, свободно находящихся в межклеточном пространстве или связанных с липопротеидами через клеточную мембрану. Эти результаты указывают также на то, что апопротеины могут играть важную роль в физиологической регуляции структурно-функционального состояния внутриклеточных структур, таких как митохондрии, лизосомы и др., а отсюда — в широком спектре адаптивно-восстановительных процессов в клетке.

### Глава 3

#### УЧАСТИЕ ЛИЗОСОМ

#### В АДАПТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ.

#### СТРУКТУРНЫЙ СЛЕД АДАПТАЦИИ

Вопрос об участии лизосомального аппарата в адаптивных изменениях метаболизма и ультраструктур клетки в субэкстремальных и экстремальных ситуациях привлекает к себе все большее внимание исследователей. Работы последних лет в корне изменили первоначально высказанное Де Дювом мнение о лизосомах как о неких гранулах, заполненных гидролитическими ферментами, служащих "оружием самоубийства" клетки (De Duve e.a., 1955; De



Duve, 1978). В последнее время открыт целый ряд уникальных свойств лизосомального аппарата, весьма важных для понимания механизмов физиологической регенерации клеток, воспаления, иммунитета и адаптации, т.е. процессов, филогенетически наиболее древних, закрепленных в эволюции естественным отбором. Необходимо отметить чрезвычайную пластичность лизосом, их способность к частичному расплавлению, к слиянию с фагосомами, лежащую в основе превращения первичных лизосом во вторичные, большую морфологическую и ферментную гетерогенность.

Лизосомы оснащены большим набором кислых гидролаз (более 60), способных частично или полностью расщеплять большинство встречающихся в организме субстратов: простых и сложных эфиров. В условиях функционального покоя, благодаря свойствам лизосомальных мембран, этот мощный гидролитический потенциал используется лишь частично. Однако при действии на организм чрезвычайных раздражителей количество и размеры лизосом быстро увеличиваются, повышается проницаемость мембран, изменяется локализация относительно ядра клетки. Следствием подобных изменений является либо адаптивная перестройка метаболизма и ультраструктур клеток, либо их дегенерация, развитие цепного цитолитического процесса.

Различного вида стрессорные воздействия на организм закономерно вызывают изменения состояния лизосомального аппарата клеток. Так, при изучении состояния лизосом некоторых тканей (печени, сердечной и скелетной мышц) в процессе адаптации организма к действию чрезвычайных раздражителей, независимо от природы последних, всегда определялись характерные изменения. Например, однократная физическая нагрузка (плавание в резервуаре в течение 3,5 ч без груза или с грузом, составляющим 4% от веса тела, при температуре воды 34°) усиливала свободную активность ряда лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы, кислой РНКазы, катепсина D (табл. 42). Аналогичные изменения наблюдались и после 3-суточного голодания экспериментальных животных. В условиях более интенсивного напряжения организма степень лизосомальных альтераций возрастала. Однократное плавание после 3-суточного голодания более значительно увеличивало свободную активность лизосомальных ферментов в печени крыс. Одновременно возрастала и общая активность ферментов. Длительное воздействие на организм чрезвычайного раздражителя (плавание в тех же условиях по часу в течение 10 дней) также сопровождалось большим повышением свободной активности лизосомальных ферментов, чем при однократной нагрузке.

В мышечных тканях нами определялась общая активность лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы и катепсина D. При дозированной физической нагрузке усиливалась активность обоих ферментов как в сердечной, так и в скелетных мышцах (табл. 43). Выраженность изменений соответствовала степени физического напряжения, его продолжительности. Максимальные сдвиги отмечены



Таблица 42

Изменение активности лизосомальных ферментов в печени крыс под влиянием субэкстремальных и экстремальных факторов,  $M \pm m$

Условие опыта	Активность кислой фосфатазы		Активность катепсина D		Активность кислой РНКазы	
	свободная	общая	свободная	общая	свободная	общая
Контроль	$2,37 \pm 0,12$	$20,4 \pm 1,40$	$0,22 \pm 0,024$	$1,09 \pm 0,143$	$4,0 \pm 0,5$	$14,0 \pm 0,8$
Плавание:						
без груза	$4,36 \pm 0,30^*$	$20,6 \pm 1,50$	$0,35 \pm 0,027^*$	$1,04 \pm 0,094$	—	—
с грузом 3,5 ч	$4,64 \pm 0,26^*$	$19,2 \pm 1,20$	$0,31 \pm 0,024^*$	$0,95 \pm 0,102$	$4,0 \pm 0,5$	$19,0 \pm 1,4^*$
Голодание	$7,9 \pm 0,07^*$	$16,3 \pm 0,18$	$0,38 \pm 0,04^*$	$1,66 \pm 0,08^*$	$5,0 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,0^*$
Плавание:						
после голодания	$10,2 \pm 0,17^*$	$19,8 \pm 0,11$	$0,55 \pm 0,08^*$	$2,21 \pm 0,13^*$	$6,0 \pm 0,7^*$	$20,0 \pm 1,5^*$
без груза 10 дней	$8,9 \pm 0,76^*$	$21,8 \pm 1,76$	$0,43 \pm 0,054^*$	$1,09 \pm 0,077$	—	—
с грузом 10 дней	$9,5 \pm 0,36^*$	$22,1 \pm 2,00$	$0,33 \pm 0,019^*$	$1,07 \pm 0,143$	—	—

Примечание. Здесь и в следующих таблицах активность: кислой фосфатазы — мкмоль  $P_n \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{г белка}^{-1}$ ; катепсина D — мкмоль тирозина  $\cdot \text{мин} \cdot \text{г белка}^{-1}$ ; кислой РНКазы — мкмоль АМФ  $\cdot \text{мин} \cdot \text{г белка}^{-1}$ .  $P < 0,05$ . Для опыта взято 10 животных.



Таблица 43

Изменение общей активности лизосомальных ферментов в сердечной и скелетной мышцах крыс под влиянием физической нагрузки разной интенсивности,  $M \pm m$

Условие опыта	Сердечная мышца		Скелетная мышца	
	Кислая фосфатаза	Катепсин D	Кислая фосфатаза	Катепсин D
Контроль	$3,8 \pm 0,26$	$0,638 \pm 0,030$	$6,8 \pm 0,56$	$0,407 \pm 0,02$
Плавание				
без груза 3,5 ч	$4,0 \pm 0,46$	$0,712 \pm 0,058$	$7,7 \pm 0,66$	$0,591 \pm 0,063^*$
с грузом 3,5 ч	$4,8 \pm 0,30^*$	$0,943 \pm 0,054^*$	$7,2 \pm 0,53$	$0,613 \pm 0,050^*$
без груза 10 дней	$7,5 \pm 0,70$	$1,185 \pm 0,080^*$	$8,7 \pm 0,9^*$	$0,715 \pm 0,104^*$
с грузом 10 дней	$7,3 \pm 0,60^*$	$0,833 \pm 0,054^*$	$8,0 \pm 0,5$	$0,525 \pm 0,041^*$

при плавании по часу в течение 10 дней без груза. Плавание с грузом в тех же условиях привело к меньшим изменениям. Однако это следует рассмотреть, как показатель тубоко зашедших альтеративных изменений лизосомальных и цитоплазматических мембран различных клеток, но в большей степени, вероятно, гепатоцитов. Меньшее увеличение активности лизосомальных ферментов в тканях объясняется здесь потерей их во внутреннюю среду организма. Плавание в течение 3,5 ч без груза и с грузом после предварительной 10-дневной тренировки по часу привело к достоверному повышению в крови содержания кислой фосфатазы, катепсина D и щелочной фосфатазы. Увеличение в крови количества лизосомальных ферментов — это не только показатель развития цитолитических процессов в тканях, но одновременно и сигнал к миграции костномозговых предшественников клеток — эффекторов воспаления, создающих условия для активации пролиферативных процессов, т.е. то, что относится к феномену "метаболического обусловливания".

Вернемся еще раз к механизму активации (альтерации) лизосом под влиянием адаптивных гормонов: адреналина и гидрокортизона. В опытах на



Таблица 43

Изменение общей активности лизосомальных ферментов в сердечной и скелетной мышцах крыс под влиянием физической нагрузки разной интенсивности,  $M \pm m$

Условие опыта	Сердечная мышца		Скелетная мышца	
	Кислая фосфатаза	Кателсин D	Кислая фосфатаза	Кателсин D
Контроль	3,8±0,26	0,638±0,030	6,8±0,56	0,407±0,02
Плавание				
без груза 3,5 ч	4,0±0,46	0,712±0,058	7,7±0,66	0,591±0,063*
с грузом 3,5 ч	4,8±0,30*	0,943±0,054*	7,2±0,53	0,613±0,050*
без груза 10 дней	7,5±0,70	1,185±0,080*	8,7±0,9*	0,715±0,104*
с грузом 10 дней	7,3±0,60*	0,833±0,054*	8,0±0,5	0,525±0,041*

при плавании по часу в течение 10 дней без груза. Плавание с грузом в тех же условиях приводило к меньшим изменениям. Однако это следует рассматривать как показатель глубоко зашедших альтеративных изменений лизосомальных и цитоплазматических мембран различных клеток, но в большей степени, вероятно, гепатоцитов. Меньшее увеличение активности лизосомальных ферментов в тканях объясняется здесь потерей их во внутреннюю среду организма. Плавание в течение 3,5 ч без груза и с грузом после предварительной 10-дневной тренировки по часу приводило к достоверному повышению в крови содержания кислой фосфатазы, катепсина D и щелочной фосфатазы. Увеличение в крови количества лизосомальных ферментов — это не только показатель развития цитолитических процессов в тканях, но одновременно и сигнал к миграции костномозговых предшественников клеток — эффекторов воспаления, создающих условия для активации пролиферативных процессов, т.е. то, что относится к феномену "метаболического обусловливания".

Вернемся еще раз к механизму активации (альтерации) лизосом под влиянием адаптивных гормонов: адреналина и гидрокортизона. В опытах на

пережили кризис  
из 1-4 раз в год  
загосса D. (См. 1-4)  
дать, не изменять. 1-4  
воссоздаемой активной  
тани в гипотенезе  
оказывал менее выраж  
В аналогичных ус  
отражено

В аналогичной зоне более выражено концентрирование на периферии тазы и катепсина D. Д. м. активность ферментов в гипотонической среде зывал уже менее выражено. Ранее мы отмеч

Ранее мы отмеча-  
ли, что в присутствии гидрокор-  
тизона эффект адреналина  
в стрессовой ситуации: гидро-  
кортизон усиливает эффект  
адреналина в переживающих стресс  
лизосомальных ферментов  
и уменьшает количество  
АМФ в клетке. Мало  
известно, как отмечалось,  
что в стрессовой  
ситуации апопротеинов (д

Для реализации кортикоидов необходима мембрана. Это  $\beta$ -адреноблокатор розгатамин ( $3 \cdot 10^{-5}$  моль). Оба  $D$  и  $\alpha$  и кислотное действие ферментов после прекращения. Несколько

Несколько и  
кортизону. Усиле  
тепсина D, а  
преинкубации го  
полностью сним  
Дигидроэрготам  
гидрокортизона  
ствуют о том,  
норэпинефрин  
глюкокортикои  
ко вытесняют  
роиды тормоз  
ты эксперим



переживающих срезах печени показано, что адреналин в концентрации  $10^{-4}$  моль повышал свободную активность кислой фосфатазы и катепсина D. Общая активность ферментов, как и следовало ожидать, не изменялась. Появлялась четкая тенденция к увеличению неосаждаемой активности, особенно после преинкубации гомогената ткани в гипотонической среде. Адреналин в концентраций  $10^{-6}$  моль оказывал менее выраженный стимулирующий эффект.

В аналогичных условиях эксперимента  $10^{-5}$  моль гидрокортизона более выражено стимулировали лизосомы, чем адреналин в концентрации на порядок выше. В процессе инкубации срезов с гормоном значительно усиливалась свободная активность кислой фосфатазы и катепсина D. Достоверно увеличивалась также неосаждаемая активность ферментов после преинкубации гомогенатов ткани в гипотонической среде. В концентрации  $3 \cdot 10^{-6}$  моль гормон оказывал уже менее выраженный стимулирующий эффект.

Ранее мы отмечали, что преинкубация срезов печени с адреналином или гидрокортизоном повышала концентрацию цАМФ в ткани. Эффект адреналина был значительнее. Здесь же проявлялась обратная ситуация: гидрокортизон действовал сильнее. Кроме того, в переживающих срезах печени дб-цАМФ не повышал активности лизосомальных ферментов. По-видимому, для того, чтобы лабильзовать лизосомальные ферменты, одного увеличения концентрации цАМФ в клетке мало. Необходимо еще какое-то дополнительное звено. Как отмечалось, оно может быть связано с механизмом действия апопротеинов (липопротеидов) на внутриклеточный метаболизм.

Для реализации метаболического эффекта катехоламинов и глюкокортикоидов необходима рецепция гормонов на цитоплазматических мембранах. Это показано нами в опытах с использованием  $\alpha$  и  $\beta$ -адреноблокаторов. В качестве первого использовался дигидроэрготамин ( $3 \cdot 10^{-4}$  моль), в качестве второго — обзидан ( $3,4 \cdot 10^{-5}$  моль). Оба адреноблокатора не изменяли активности катепсина D и кислой фосфатазы, но полностью устраняли стимулирующее действие адреналина (табл. 44). Это касалось всех видов активности ферментов: свободной, общей, неосаждаемой, неосаждаемой после преинкубации в гипотонической среде.

Несколько иные результаты получены по отношению к гидрокортизону. Усиление свободной активности кислой фосфатазы и катепсина D, а также неосаждаемой активности ферментов после преинкубации гомогенатов ткани печени в гипотонической среде полностью снималось только обзиданом —  $\beta$ -адреноблокатором. Дигидроэрготамин —  $\alpha$ -адреноблокатор — не снимал действия гидрокортизона (см. табл. 44). Полученные результаты свидетельствуют о том, что гидрокортизон активно связывается  $\beta$ -адренорецепторами, причем степень сродства к ним, по-видимому, у глюкокортикоидов даже выше, чем у катехоламинов. Последние легко вытесняются глюкокортикоидами. Установлено, что кортикостероиды тормозят накопление норадреналина в гладких мышцах аорты экспериментальных животных (Nicole e.a., 1973). Однако по-



Таблица 44

Влияние адреноблокаторов на лабильность лизосом адrenaлином и гидрокортизоном в переживающих срезах печени крыс

Условие опыта	Фермент	Активность			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая после инкубации в гипотонической среде
1	2	3	4	5	6
Контроль (без добавок) (10)	1	2,560±0,100	18,130±0,690	2,210±0,124	2,870±0,23
	2	0,326±0,033	0,881±0,055	0,170±0,008	0,343±0,031
Адреналин, 10 <sup>-4</sup> моль (5)	1	3,280±0,230	17,800±1,500	1,850±0,250	2,85±0,36
	2	0,433±0,012	0,721±0,042	0,145±0,034	0,349±0,007
Дигидроэрготамин, 3·10 <sup>-4</sup> моль (6)	1	2,470±0,370	18,320±1,110	1,590±0,240	2,63±0,36
	2	0,809±0,140	1,040±0,134	0,133±0,013	0,369±0,037
Обзидан, 3,4·10 <sup>-5</sup> моль (6)	1	2,160±0,320	18,000±2,320	1,330±0,130	3,08±0,45
	2	0,690±0,09	0,849±0,063	0,125±0,013	0,332±0,036
Адреналин + дигидроэрготамин (5)	1	1,940±0,600	19,000±0,370	1,750±0,100	2,88±0,19
	2	0,397±0,012	0,765±0,187	0,136±0,06	0,295±0,132
Адреналин + обзидан (5)	1	2,070±0,710	19,100±0,530	1,560±0,080	2,49±0,52
	2	0,283±0,09	0,732±0,164	0,089±0,004	0,205±0,062

Окончание табл. 44

1	2	3	4	5	6
Контроль (без добавок) (10)	1	2,560±0,100	18,130±0,690	2,210±0,120	2,870±0,230
	2	0,326±0,033	0,881±0,055	0,130±0,008	0,343±0,031
Гидрокортизон, 10 <sup>-5</sup> моль (8)	1	3,900±0,180*	20,790±1,160	2,260±0,170	4,560±0,560
	2	0,426±0,024	0,864±0,050	0,152±0,020	0,420±0,040
Дигидроэрготамин, 3·10 <sup>-4</sup> моль (6)	1	2,470±0,37	18,320±1,110	1,590±0,240	2,630±0,360
	2	0,809±0,140	1,040±0,134	0,133±0,013	0,369±0,037
Обзидан, 3,4·10 <sup>-5</sup> моль (6)	1	2,160±0,32	18,000±2,320	1,330±0,130	3,080±0,450
	2	0,690±0,090	0,849±0,063	0,125±0,013	0,332±0,036
Гидрокортизон + дигидроэрготамин	1	3,270±0,370*	16,960±3,300	2,770±0,340	4,550±0,540*
	2	0,403±0,038	0,861±0,080	0,155±0,040	0,447±0,070*
Гидрокортизон + обзидан	1	2,990±0,330	17,150±1,970	2,370±0,290	3,480±0,560
	2	0,317±0,037	0,868±0,049	0,176±0,030	0,364±0,040

Примечание. 1 - кислая фосфатаза, мкмоль Р<sub>н</sub> · мин<sup>-1</sup> · г белка<sup>-1</sup>; 2 - катепсин D, мкмоль тирозина · мин<sup>-1</sup> · г белка<sup>-1</sup>.

\* P < 0,05.



Таблица 44

Влияние адреноблокаторов на лабильность лизосом адреналином и гидрокортизоном в переживающих срезах печени крыс

Условие опыта	Фермент	Активность			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая после инкубации в гипотонической среде
1	2	3	4	5	6
Контроль (без добавок) (10)	1	2,560±0,100	18,130±0,690	2,210±0,124	2,870±0,23
	2	0,326±0,033	0,881±0,055	0,170±0,008	0,343±0,031
Адреналин, 10 <sup>-4</sup> моль (5)	1	3,280±0,230	17,800±1,500	1,850±0,250	2,85±0,36
	2	0,433±0,012	0,721±0,042	0,145±0,034	0,349±0,007
Дигидроэрготамин, 3·10 <sup>-4</sup> моль (6)	1	2,470±0,370	18,320±1,110	1,590±0,240	2,63±0,36
	2	0,809±0,140	1,040±0,134	0,133±0,013	0,369±0,037
Обзидан, 3,4·10 <sup>-5</sup> моль (6)	1	2,160±0,320	18,000±2,320	1,330±0,130	3,08±0,45
	2	0,690±0,09	0,849±0,063	0,125±0,013	0,332±0,036
Адреналин + дигидроэрготамин (5)	1	1,940±0,600	19,000±0,370	1,750±0,100	2,88±0,19
	2	0,397±0,012	0,765±0,187	0,136±0,06	0,295±0,132
Адреналин + обзидан (5)	1	2,070±0,710	19,100±0,530	1,560±0,080	2,49±0,52
	2	0,283±0,09	0,732±0,164	0,089±0,004	0,205±0,062

Окончание табл. 44

1	2	3	4	5	6
		2,560±0,100	18,130±0,690	2,210±0,124	2,870±0,23



Окончание табл. 44

1	2	3	4	5	6
Контроль (без доба- вок) (10)	1 2	2,560±0,100 0,326±0,033	18,130±0,690 0,881±0,055	2,210±0,120 0,130±0,008	2,870±0,230 0,343±0,031
Гидрокортизон, 10 <sup>-5</sup> моль (8)	1 2	3,900±0,180* 0,426±0,024	20,790±1,160 0,864±0,050	2,260±0,170 0,152±0,020	4,560±0,560 0,420±0,040
Дигидроэрготамин, 3·10 <sup>-4</sup> моль (6)	1 2	2,470±0,37 0,809±0,140	18,320±1,110 1,040±0,134	1,590±0,240 0,133±0,013	2,630±0,360 0,369±0,037
Обзидан, 3,4·10 <sup>-5</sup> моль (6)	1 2	2,160±0,32 0,690±0,090	18,000±2,320 0,849±0,063	1,330±0,130 0,125±0,013	3,080±0,450 0,332±0,036
Гидрокортизон+ди- гидроэрготамин	1 2	3,270±0,370* 0,403±0,038	16,960±3,300 0,861±0,080	2,770±0,340 0,155±0,040	4,550±0,540* 0,447±0,070*
Гидрокортизон+об- дизан	1 2	2,990±0,330 0,317±0,037	17,150±1,970 0,868±0,049	2,370±0,290 0,176±0,030	3,480±0,560 0,364±0,040

Примечание. 1 - кислая фосфатаза, мкмоль Р<sub>н</sub>·мин<sup>-1</sup>·г белка<sup>-1</sup>; 2 - катепсин D, мкмоль тирозина·мин<sup>-1</sup>·г белка<sup>-1</sup>.

\* P < 0,05.



вышение концентрации цАМФ в печени более выражено под влиянием адреналина, и этот результат достигается через  $\beta$ -адренорецепторы. Конкурентные взаимоотношения между глюкокортикоидами и катехоламинами за связывание с  $\beta$ -адренорецепторами хорошо объясняют то, что одновременное добавление к переживающим средам печени гидрокортизона и адреналина приводило даже к меньшему увеличению концентрации цАМФ в ткани, чем добавление одного адреналина. Это указывает на неоднозначность рецепции катехоламинов и глюкокортикоидов. Об этом же свидетельствует и тот факт, что под влиянием адреналина в большей степени возрастает связывание митохондриями апо-ЛПОНП и снижается одновременно связывание апо-ЛПВП. Видимо, этот эффект и лежит в основе калоригенного действия адреналина при охлаждении организма, обусловленный разобщением дыхания и фосфорилирования. Гидрокортизон также повышал связывание апо-ЛПОНП с митохондриями, но более значительно это проявлялось по отношению к микросомам.

Связь активации лизосомального аппарата с развитием патологических процессов в организме оказалась очевидной и сегодня никем не оспаривается. Значительно сложнее вопрос о роли лизосом в адаптивно-восстановительных процессах, развивающихся в организме при действии на него чрезвычайных раздражителей. Актуальность его не подлежит сомнению. Это большая и очень сложная проблема. Решение ее во всем многообразии открыло бы перспективы для управления адаптивно-восстановительными процессами.

В литературе обсуждается "реконструктивная функция" лизосом, проявляющая себя при разных режимах питания. (Покровский, Тутельян, 1976). Она связана с тем, что при дефиците тех или иных нутриентов лизосомы обеспечивают организм необходимым пластическим и энергетическим материалом, естественно, в допустимых пределах. Известно, что лизосомы содержат глюкозидазу, расщепляющую гликоген. Показано, что лизосомы печени могут принимать участие в гидролизе гликогена в условиях ингибирования фосфорилазы (Kotoulas e.a., 1971). Это наблюдается при закислении внутриклеточной среды. На первых этапах данный механизм носит адаптивный характер. Однако в дальнейшем, когда нарастают условия ишемизации, повреждаются биохимические механизмы ионного транспорта, поддерживающие целостность мембран. Затем уже появляются морфологические признаки клеточного повреждения. По-видимому, близкие изменения имеют место при ишемии миокарда.

Лизосомальные протеиназы осуществляют избирательный разрыв пептидных связей. По этому механизму катепсин-В<sub>1</sub>-подобная тиоловая протеиназа превращает проинсулин в инсулин. В лизосомах печени кроликов и крыс обнаружены две протеиназы, способные отщеплять от N-конца триптофансодержащий фрагмент от каждой из четырех субъединиц ФДФазы, в результате чего повышается активность фермента (Pontremoli e.a., 1973, 1974). В отличие от экстенсивного протеолиза, характеризующегося полным гидролизом белковой молекулы, селективный разрыв пептидных связей наз-



ван лимитированным протеолизом. Это высокоспецифический необратимый процесс, который инициирует превращение неактивного белкового предшественника в биологически активную форму (Neurath e.a., 1974). Лимитированный протеолиз играет важную роль в сборке цитохромоксидазы из цитозольного белкового предшественника и митохондриальных субъединиц (Holzer, 1977).

В литературе накапливаются данные об участии лизосомы в синтезе белка. Например, у крыс углеводное питание после 3-суточного голодания приводило к индукции ферментов пентозного шунта: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы с максимумом через 24 и 48 ч (Schroeder e.a., 1976). Этому предшествовала (через 3 ч после кормления) лабилизация лизосом. В выделенных и тщательно отмытых ядрах выявлена активность кислой фосфатазы и  $\beta$ -галактозидазы, чего не наблюдалось в ядрах из печени крыс, находящихся на рационе с высоким содержанием жира. Авторы предполагают, что печеночные лизосомальные ферменты участвуют в инициации синтеза белка. Перераспределение лизосом из цитоплазмы или от аппарата Гольджи в перинуклеарную область наблюдалось в клетках матки крыс при введении им экстрогенов (Szego, 1974; Verity e.a., 1973). В период транслокации лизосомы становились более хрупкими. Предложена модель, описывающая участие лизосом в дерепрессии соответствующих генов (Szego e.a., 1974). Хорошо известно, что ядерная оболочка резистентна к влиянию нуклеаз, но подвержена действию протеаз.

Лизосомы принимают участие в различного рода восстановительных процессах (подробнее см. ч. I, гл. 3). Существуют данные о важной роли лизосом в инициации внутриклеточных регенераторных процессов у крыс в печени после радиационного поражения, в результате отравления гепатотропными ядами, в мышцах после истощающей физической нагрузки и ишемического повреждения ткани (Maruyama e.a., 1978; Vihko e.a., 1978). При изучении особенностей регенерации на моделях экспериментальных ран показано, что угнетение активности лизосомальных ферментов в грануляционной ткани и снижение фагоцитирующей активности макрофагов в условиях дефицита витамина С ведет к недостаточному очищению раны от детрита и к замедлению процесса заживления (Сорокова и др., 1976). Стимуляция лизосомальных ферментов, напротив, сопровождается более активным формированием грануляционной ткани с повышенным синтезом в ней нуклеиновых кислот, более ранним и интенсивным образованием коллагеновых волокон (Стручков и др., 1976).

Таким образом, функции лизосом в организме весьма разнообразны: 1) участие — в адаптивной перестройке метаболизма: активация ферментов и пептидных гормонов (лимитированный протеолиз), индукция синтеза белка; 2) обеспечение клетки энергетическим и пластическим материалом: гидролиз гликогена и липидов (использование в энергетических циклах), белков (обеспечение синтеза



адаптивных ферментов); 3) участие во внутриклеточной регенерации: элиминация дегенеративных структур, формирование митохондрий и эндоплазматического ретикулума; 4) участие в пролиферативных процессах: дедифференцировка, гипертрофия и гиперплазия клеток, репаративная регенерация; 5) участие лизосом в стромально-паренхиматозных взаимоотношениях: активация гетерофагии, выделение лизосомальных ферментов в межклеточную среду, обмен метаболитами ("метаболический мост").

Перечисленные функции лизосом, особенно молекулярные механизмы их реализации, требуют еще глубокого и всестороннего изучения.

Структурный след адаптации. До сих пор мы не акцентировали внимание на том, что адаптация может быть срочной и долговременной. Однако это очень принципиальный вопрос, так как механизмы обоих типов адаптации совершенно различны, хотя есть и общие элементы. Рассматривая энергетические, структурные и иммунологические аспекты развития резистентности, мы говорили в основном об острых механизмах. Они связаны с изменением взаимоотношений внутри функциональной системы уже "имеющимися средствами". Это изменение кинетических характеристик ферментов, цитокинетики, возможно даже увеличение синтеза белка, например антител, в ответ на действие антигена с последующей элиминацией. Цель этих механизмов — сохранить постоянство критических параметров внутренней среды или фундаментальных характеристик биосистемы, таких как энергия, масса, информация.

Долговременные механизмы адаптации всегда сопряжены с увеличением массы активно функционирующих структур, с переходом организма на новый уровень гомеостаза. Повышенный запрос на функцию приводит к формированию структурного следа адаптации, который представляет собой "комплекс структурных изменений, обеспечивающий расширение звена, лимитирующего функцию клеток и тем самым увеличивающий физиологическую мощность функциональной системы, ответственной за адаптацию" (Меерсон, 1981, с. 8). При повторном (многократном) действии чрезвычайного раздражителя структурный след закрепляется. Молекулярные механизмы его формирования изучены крайне недостаточно. Показано, что ему предшествует увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белка в активно функционирующих клетках (Меерсон, 1973, 1978, 1981).

По Ф.З.Меерсону, факторы внешней среды, действуя через высшие регуляторные системы организма, повышают уровень функциональной активности клеток. Это приводит к распаду АТФ в клетке. Отношение  $АДФ \cdot АМФ \cdot Р_n / АТФ$  возрастает. Ф.З.Меерсон называет его регулятором фосфорилирования (РФ), поскольку АТФ угнетает, а продукты его распада усиливают окислительное фосфорилирование. РФ через "фактор-регулятор" гипотетической природы запускает всю цепь биосинтеза белка (ДНК → РНК → белок). Увеличивается масса митохондрий, и вся энергопродуцирующая система



переходит на новый уровень функционирования (Меерсон, 1981). Здесь речь идет о повышении количества не только митохондрий, но, вероятно, и других ультраструктур клетки. Показано, что в онтогенезе у высших обезьян и человека с увеличением массы сердца возрастает и плоидность ядер, т.е. суммарное содержание ДНК (Zak, 1974). Увеличение массы функционирующих структур лежит в основе надежной профилактики (по Ф.З. Меерсону) развития адаптационных изменений и повреждающего действия чрезвычайного раздражителя. Это, по-видимому, тот же самый механизм, о котором несколько позднее писали Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина и М.А. Уколова (1977), анализируя "тренирующий" и "активирующий" эффект слабых раздражителей.

Ниже мы рассмотрим механизмы формирования структурного следа адаптации у экспериментальных животных (крысы Вистар), используя в качестве модели дозированную физическую нагрузку. Установлено, что у животных, плававших в аквариуме 3,5 ч без груза и с грузом, составляющим 4% от массы тела, не изменялись такие гравиметрические показатели, как масса сердца и тела и их отношение. Тренировка животных (плавание по часу в день без груза и с грузом) в течение 10 дней приводила к достоверному увеличению массы сердца и отношения массы сердца (в миллиграммах) к 100 г массы тела — структурный след адаптации. В основе его лежит усиление синтеза нуклеиновых кислот и белка. Это показано при адаптации экспериментальных животных к физическим нагрузкам в скелетных мышцах, сердце, нейронах моторных центров (Шейтанов, 1973). Известно также, что при адаптации к физической нагрузке в сердце возрастают количество адренергических волокон и митохондрий, АТФазная активность и, как мы знаем, снижается скорость гликолиза и гликогенолиза, повышается роль жирных кислот в энергетике мышечного сокращения. Увеличение мощности энергопродуцирующей системы влечет за собой усиление резистентности сердца к утомлению и гипоксемии (Меерсон, 1981).

Приток в мышцы жирных кислот создает предпосылки для синтеза простагландинов, последние, активируя аденилатциклазу, увеличивают содержание цАМФ в миокардиоцитах. Известно, что цАМФ стимулирует РНК-полимеразную активность и синтез РНК в ядрах миокардиоцитов. Нам хочется обратить внимание еще на одну важную деталь. Она связана с изменением состояния лизосомального аппарата и цитоплазматических мембран мышечных клеток. Показано, что тренировка животных (плавание по часу в течение 10 дней в теплой и прохладной воде) приводила к усилению неосаждаемой активности кислой фосфатазы и катепсина D в сердечной и скелетной мышцах (табл. 45). Это указывает на лабильность лизосомальных мембран и освобождение соответствующих ферментов в цитоплазму клетки. Повышение общей активности ферментов связано с увеличением количества лизосом, что и подтверждается в электронно-микроскопических исследованиях. Щелочная фосфатаза — маркерный фермент цитоплазматических мембран. Усиление общей ак-



тивности этого фермента свидетельствует о существенной перестройке последних под влиянием тренировки. Результаты показывают также усиление при тренировке белкового синтеза в сердце и мышцах, в том числе связанных с мембранами белков-ферментов. Ф.З. Меерсон считает, что увеличение массы и мощности мембранных клеточных систем, ответственных за рецепцию и переработку управляющего сигнала, создает предпосылки для более экономичного функционирования регуляторной системы. "Бег не может быть ни длительным, ни интенсивным — он становится таким только после многократных повторений ситуации, мобилизующей функциональную систему, т.е. после тренировки, которая приводит к развитию долговременной адаптации" (Меерсон, 1981, с. 16).

Печень — это орган, который работает не только на свои собственные нужды, но и на "экспорт", обеспечивая другие органы энергетическими и, по-видимому, пластическими материалами. Роль последних, вероятно, играют альбумины. Физическая нагрузка, несомненно, отражается на состоянии ферментативных систем печени, ее биосинтетического аппарата. Мы проанализировали формирование структурного следа адаптации в печени после однократной физической нагрузки (плавание 3,5 ч с грузом, составляющим 4% от массы тела). Интенсивная физическая нагрузка (сразу после плавания) характеризовалась снижением активности Г-6-ФДГ, повышением активности ФЭПКК и ТАТ. Возрастало количество ЛПНП и ЛПОНП и включение  $^{14}\text{C}$ -серина в их белковый компонент. В крови содержание ЛПНП и ЛПОНП уменьшалось (табл. 46). Эти результаты отражают типичную картину адаптационных изменений метаболизма в печени при стрессе. Г-6-ФДГ играет роль ключевого фермента окислительного сегмента пентозо-фосфатного пути окисления углеводов. Падение активности этого фермента приводит к снижению концентрации НАДФ·Н, что отражается на скорости восстановительных процессов в печени. Дефицит НАДФ·Н создает предпосылки, например, для превалирования процессов распада над синтезом жирных кислот. Кетонные тела, которые образуются при этом в печени, служат прекрасным энергетическим материалом не только для мышц, но и для мозга.

Повышение активности ТАТ и ФЭПКК — ключевых ферментов гликонеогенеза — свидетельствует об усилении последнего. Глюкоза — один из "экспортных" продуктов печени. Новообразование ее из аминокислот преследует цель обеспечить необходимым количеством углеводов те ткани, в которых они играют роль основного энергетического материала, т.е. мозга и эритроцитов. Следует подчеркнуть, что это самый дорогой энергетический продукт, так как получается из аминокислот — важнейшего пластического материала организма. Именно данный механизм усиливает катаболические процессы в условиях стресса.

Однако чтобы этот процесс не был настолько угрожающим для жизни, печень синтезирует еще один "экспортный" продукт, выполняющий важную энергетическую функцию, — ЛПОНП. Подвер-



гаясь действию липопротеиновой липазы, ЛПОНП обеспечивают сердце и мышцы СЖК, тем самым экономится глюкоза для тканей, в которых она играет роль основного энергетического материала. При физической нагрузке в печени увеличивалось как содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, так и включение  $^{14}\text{C}$ -серина в белковый компонент этой фракции (см. табл. 46). В крови на максимуме нагрузки ее количество снижалось в связи с активным расщеплением липопротеиновой липазой и трансформацией в ЛПВП (Нанин, Поляков, 1976).

Через 6 ч от начала восстановительного периода активность Г-6-ФДГ увеличивалась, а ТАТ и ФЭПКК, напротив, снижалась. Содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в печени продолжало нарастать, в равной степени как и включение  $^{14}\text{C}$ -серина в белковый компонент этой фракции. Резкое сокращение потребности мышечной ткани в СЖК, ослабление активности липопротеиновой липазы приводили к увеличению концентрации ЛПНП и ЛПОНП в крови. Через 12 ч все исследуемые нами показатели снижались по отношению к предыдущему сроку, т.е. наблюдалась синхронизация изменений по их направленности. Через 16 ч определено новое усиление активности Г-6-ФДГ, ФЭПКК, содержания суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в крови и печени. Включение  $^{14}\text{C}$ -серина в белковый компонент этой фракции также увеличивалось. Активность тирозинаминотрансминазы продолжала снижаться (результат недостоверный). Через 24 и 48 ч восстанавливалась исходная картина.

Гистохимический анализ с окраской препаратов печени на кислую фосфатазу выявил перераспределение активности фермента в гепатоцитах между ультраструктурами клетки. Высокая активность фермента была связана с ядрами. По-видимому, речь идет о транслокации лизосом к ядру, хотя не исключено, что с ним взаимодействует фермент, находящийся в свободной форме. Биохимический анализ на кислую фосфатазу и катепсин D в ультраструктурах клетки показал, что у контрольных животных активность обоих ферментов выявлялась в лизосомах, митохондриях, ядрах, микросомах и надосадке (табл. 47).

После физической нагрузки увеличивалась свободная активность в гомогенате печени для обоих ферментов. Общая активность оставалась постоянной. Достоверно повышалась активность как кислой фосфатазы, так и катепсина D в ядрах и митохондриях. Во фракции лизосом активность ферментов снижалась, а в микросомах и надосадке не изменялась. Это свидетельствует о транслокации лизосом к ядру и митондриям, а не о перераспределении лизосомальных ферментов между ультраструктурами клетки через цитоплазматический компартмент. В последнем случае усиливалась бы активность кислой фосфатазы и катепсина D в надосадке.

Активация лизосомальных ферментов в ядрах указывает на важную роль последних в депрессии генома гепатоцитов. В связи с этим интересны три вопроса: 1) идет ли речь об индукции



Таблица 45

Изменение активности лизосомальных ферментов в миокарде и скелетных мышцах крыс после тренировки

Фермент	Контроль (10)	
	Неосаждаемая	Общая
Сердце		
Кислая фосфатаза	$6,88 \pm 0,370$	$6,88 \pm 0,75$
Катепсин D	$0,337 \pm 0,030$	$0,570 \pm 0,08$
Щелочная фосфатаза	$1,05 \pm 0,150$	$3,97 \pm 0,72$
Скелетные		
Кислая фосфатаза	$11,80 \pm 0,140$	$15,4 \pm 0,70$
Катепсин D	$0,30 \pm 0,015$	$0,419 \pm 0,05$
Щелочная фосфатаза	$0,81 \pm 0,020$	$2,82 \pm 0,18$

Таблица 46

Изменение активности Г-6-ФДГ, ФЭПКК, ТАТ, содержания суммарного  $^{14}\text{C}$ -серина в белковый компонент ЛП в динамике восстановления

Показатель	Контроль	Время после плавания, ч	
		сразу	6
Г-6-ФДГ, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·мг белка <sup>-1</sup>	$26,8 \pm 0,88$ (44)	$22,4 \pm 1,41$ (19)	$34,2 \pm 2,63$ (11)
ФЭПКК, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·мг белка <sup>-1</sup>	$25,6 \pm 1,53$ (20)	$53,7 \pm 4,2$ (15)	$36,4 \pm 1,6$ (7)
ТАТ, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·г белка <sup>-1</sup>	$19,2 \pm 1,46$ (12)	$50,2 \pm 14,5$ (15)	$40,9 \pm 3,82$ (11)
ЛПНП и ЛПОНП печени, мг/г белка	$55,6 \pm 3,94$ (24)	$72,2 \pm 4,12$ (13)	$90,2 \pm 8,08$ (10)
Включение $^{14}\text{C}$ -серина в ЛП печени, Ки/(мг белка·ч)	287	360	405
ЛПНП и ЛПОНП, мг/100 мл	$77,3 \pm 6,2$ (15)	$53,4 \pm 7,98$ (9)	$108,9 \pm 9,2$ (8)

летных мышцах крыс после тренировки

Плавание 10 дней по часу (9)			
в теплой воде		в холодной воде	
Неосаждаемая	Общая	Неосаждаемая	Общая
$10,87 \pm 1,5^*$	$14,33 \pm 0,87^{***}$	$14,27 \pm 1,87^{***}$	$17,02 \pm 1,2^{***}$
$0,375 \pm 0,03$	$0,640 \pm 0,05$	$0,362 \pm 0,08$	$0,610 \pm 0,05$
$1,60 \pm 0,20$	$5,82 \pm 0,67^{**}$	$1,87 \pm 0,37$	$7,50 \pm 0,7^{**}$
мышцы			
$13,23 \pm 0,23^{**}$	$15,7 \pm 0,23$	$15,7 \pm 0,23^{***}$	$16,2 \pm 0,23$
$0,62 \pm 0,06^{***}$	$0,65 \pm 0,06^{**}$	$0,57 \pm 0,04^{***}$	$0,66 \pm 0,06^{**}$
$1,26 \pm 0,02$	$3,95 \pm 0,75^*$	$0,96 \pm 0,08$	$4,15 \pm 0,87^*$

ной фракции ЛПНП и ЛПОНП в печени и крови, а также включение нового периода после физической нагрузки

Время после плавания, ч			
12	16	24	48
$22,4 \pm 1,48$ (9)	$31,1 \pm 1,52$ (18)	$27,0 \pm 2,75$ (15)	$24,6 \pm 1,90$ (11)
$26,0 \pm 3,4$ (6)	$36,9 \pm 2,2$ (6)	$25,4 \pm 4,8$ (5)	$25,3 \pm 3,6$ (5)
$20,1 \pm 3,2$ (7)	$16,7 \pm 4,32$ (7)	$23,0 \pm 3,8$ (6)	-
$54,9 \pm 3,80$ (9)	$78,8 \pm 5,14$ (12)	$62,4 \pm 8,64$ (8)	$68,4 \pm 4,46$ (5)
342	398	391	-
$72,3 \pm 8,8$ (7)	$105,6 \pm 11,9$ (12)	$89,8 \pm 16,02$ (8)	$72,3 \pm 12,6$ (6)



Таблица 45

Изменение активности лизосомальных ферментов в миокарде и ске

Фермент	Контроль (10)	
	Неосаждаемая	Общая
Сердце		
Кислая фосфатаза	$6,88 \pm 0,370$	$6,88 \pm 0,75$
Катепсин D	$0,337 \pm 0,030$	$0,570 \pm 0,08$
Щелочная фосфатаза	$1,05 \pm 0,150$	$3,97 \pm 0,72$
Скелетные		
Кислая фосфатаза	$11,80 \pm 0,140$	$15,4 \pm 0,70$
Катепсин D	$0,30 \pm 0,015$	$0,419 \pm 0,05$
Щелочная фосфатаза	$0,81 \pm 0,020$	$2,82 \pm 0,18$

Таблица 46

Изменение активности Г-6-ФДГ, ФЭПКК, ТАТ, содержания суммар  $^{14}\text{C}$ -серина в белковый компонент ЛП в динамике восстановитель

Показатель	Контроль		
		сразу	6
Г-6-ФДГ, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·мг белка <sup>-1</sup>	$26,8 \pm 0,88$ (44)	$22,4 \pm 1,41$ (19)	$34,2 \pm 2,63$ (11)
ФЭПКК, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·мг белка <sup>-1</sup>	$25,6 \pm 1,53$ (20)	$53,7 \pm 4,2$ (15)	$36,4 \pm 1,6$ (7)
ТАТ, нмоль·мин <sup>-1</sup> ·г белка <sup>-1</sup>	$19,2 \pm 1,46$ (12)	$50,2 \pm 14,5$ (15)	$40,9 \pm 3,82$ (11)
ЛПНП и ЛПОНП печени, мг/г белка	$55,6 \pm 3,94$ (24)	$72,2 \pm 4,12$ (13)	$90,2 \pm 8,08$ (10)
Включение $^{14}\text{C}$ -серина в ЛП печени, Ки/(мг белка·ч)	287	360	405
ЛПНП и ЛПОНП, мг/100 мл	$77,3 \pm 6,2$ (15)	$53,4 \pm 7,98$ (9)	$108,9 \pm 9,2$ (8)



летных мышцах крыс после тренировки

Плавание 10 дней по часу (9)			
в теплой воде		в холодной воде	
Неосаждаемая	Общая	Неосаждаемая	Общая
10,87±1,5*	14,33±0,87***	14,27±1,87***	17,02±1,2***
0,375±0,03	0,640±0,05	0,362±0,08	0,610±0,05
1,60±0,20	5,82±0,67**	1,87±0,37	7,50±0,7**
мышцы			
13,23±0,23**	15,7±0,23	15,7±0,23***	16,2±0,23
0,62±0,06***	0,65±0,06**	0,57±0,04***	0,66±0,06**
1,26±0,02	3,95±0,75*	0,96±0,08	4,15±0,87*

ной фракции ЛПНП и ЛПОНП в печени и крови, а также включение  
ного периода после физической нагрузки

Время после плавания, ч			
12	16	24	48
22,4±1,48 (9)	31,1±1,52 (18)	27,0±2,75 (15)	24,6±1,90 (11)
26,0±3,4 (6)	36,9±2,2 (6)	25,4±4,8 (5)	25,3±3,6 (5)
20,1±3,2 (7)	16,7±4,32 (7)	23,0±3,8 (6)	-
54,9±3,80 (9)	78,8±5,14 (12)	62,4±8,64 (8)	68,4±4,46 (5)
342	398	391	-
72,3±8,8 (7)	105,6±11,9 (12)	89,8±16,02 (8)	72,3±12,6 (6)



Таблица 47

Изменение активности лизосомальных ферментов в различных субклеточных фракциях печени крыс после 3,5 ч плавания с грузом, мкмоль·мин<sup>-1</sup>·г белка<sup>-1</sup>

Субклеточные фракции	Кислая фосфатаза		Катепсин D	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Гомогенат (своб. акт.)	2,36±0,12	4,63±0,26**	0,225±0,024	0,314±0,027*
Гомогенат (общая акт.)	20,4±0,92	19,2±1,20	1,092±0,143	0,949±0,102
Ядра	9,36±0,69	12,3±1,0*	0,47±0,04	0,71±0,16**
Митохондрии	27,3±0,71	30,0±0,50**	1,97±0,17	2,53±0,13*
Лизосомы	49,3±3,30	34,9±1,82**	3,30±0,13	2,19±0,18**
Микросомы	5,6±0,09	5,1±0,05	0,22±0,05	0,19±0,03
Надосадок	2,0±0,03	2,0±0,07	0,20±0,04	0,17±0,03

Оказалось, что от начала воздействия сразу и резко снижалась активность ферментов лизосом. Это указывает на то, что в условиях гипоксии происходит нарушение регуляции лизосомальной активности. В печени крыс, плавающих с грузом, отмечено снижение активности лизосомальных ферментов. Это может быть связано с нарушением энергетического обмена в печени. В печени крыс, плавающих с грузом, отмечено снижение активности лизосомальных ферментов. Это может быть связано с нарушением энергетического обмена в печени.



синтеза ферментов *de novo* и соответственно апопротеинов в гепатоцитах в восстановительный период. Для решения вопроса использован актиномицин D – ингибитор ДНК-зависимого синтеза РНК; 2) связана ли эта индукция с транслокацией лизосом к ядру. При выяснении вопроса использован винбластин и колхицин – ингибиторы внутриклеточного переноса, транспорта, перемещения; 3) играют ли роль в дерепрессии генома лизосомальные протеиназы или эту функцию выполняют другие ферменты. В этом случае применен гордокс – ингибитор лизосомальных протеиназ. Результаты исследований приведены в табл. 48.

Оказалось, что повышение активности Г-6-ФДГ через 6 и 16 ч от начала восстановительного периода в печени полностью снималось актиномицином D. Активность ТАТ и ФЭПКК, которая оценивалась сразу после физической нагрузки, значительно снижалась на фоне введения актиномицина D, но не до исходных величин. Это указывает на то, что наряду с индукцией ферментов имеет место аллостерическая активация их за счет каких-то срочных механизмов регуляции. Увеличение содержания суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в печени и крови в восстановительный период также снималось актиномицином D. Таким образом, во всех случаях речь идет об индукции синтеза белка, которая и лежит в основе формирования структурного следа адаптации при действии на организм физической нагрузки. Винбластин и колхицин также подавляли индукцию синтеза белка во всех случаях, кроме одного. Активность ТАТ под влиянием колхицина и винбластина не тормозилась. Ингибитор лизосомальных протеиназ – гордокс – оказывал практически тот же эффект, что и два предыдущих ингибитора.

Таким образом, можно говорить о существовании двух механизмов индукции: лизосомозависимом и лизосомонезависимом. По первому механизму усиливается синтез Г-6-ФДГ, ФЭПКК, апопротеиновых белков. По второму – тирозинаминотрансферазы. Лизосомозависимый механизм индукции связан с транслокацией лизосом к ядру. Дерепрессия генома по этому механизму обусловлена действием лизосомальных протеиназ. Естественно, это не означает, что другие лизосомальные ферменты в данном процессе не участвуют. Какие условия необходимы для того, чтобы обеспечить транслокацию лизосом к ядру в печени?

Для решения этого вопроса мы инкубировали срезы печени в различных условиях: 1) без добавок; 2) в присутствии гидрокортизона и адреналина; 3) в присутствии гидрокортизона, адреналина и ЛПНП или ЛПОНП; 4) в присутствии гидрокортизона, адреналина и ЛПВП; 5) те же условия, что и в предыдущем случае, плюс винбластин. В части исследований вместо липопротеидов использовались соответствующие апо-ЛП. Оказалось, что гидрокортизон с адреналином в сочетании с одной из фракций липопротеидов сыворотки крови (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) повышали свободную активность кислой фосфатазы и катепсина D в переживающих срезах печени. Особенно значительно усиливалась неосаждаемая активность



Таблица 48

Влияние различных лизосомальных блокаторов и актиномицина D на активность Г-6-ФДГ, ФЭПКК, ТАТ в печени, содержание суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в печени и крови крыс после физической нагрузки

Показатель	Контроль	Актиномицин D	Гордокс	Винбластин	Колхицин
Г-6-ФДГ через 6 ч	34,2 $\pm$ 2,63 (11)	23,2 $\pm$ 2,88 (5)	21,1 $\pm$ 2,16 (5)	25,6 $\pm$ 2,54 (11)	24,3 $\pm$ 3,6 (6)
Г-6-ФДГ через 16 ч	31,1 $\pm$ 1,52 (18)	21,8 $\pm$ 2,57	23,8 $\pm$ 2,57 (8)	20,8 $\pm$ 2,34 (7)	21,8 $\pm$ 2,46 (5)
ФЭПКК сразу после плавания	53,7 $\pm$ 4,2 (15)	30,7 $\pm$ 3,4	37,9 $\pm$ 6,1 (5)	34,8 $\pm$ 2,1 (5)	41,5 $\pm$ 4,3 (6)
ТАТ сразу после плавания	50,2 $\pm$ 4,5 (15)	26,9 $\pm$ 3,57 (7)	53,0 $\pm$ 5,6 (П)	51,3 $\pm$ 4,63 (9)	49,0 $\pm$ 5,11 (8)
ЛПНП и ЛПОНП в печени через 6 ч	90,2 $\pm$ 8,08 (10)	62,0 $\pm$ 6,32 (6)	62,2 $\pm$ 15,34 (6)	48,4 $\pm$ 10,24 (5)	52,8 $\pm$ 12,68 (6)
ЛПНП и ЛПОНП в печени через 16 ч	78,8 $\pm$ 5,14 (12)	44,0 $\pm$ 5,72 (7)	57,2 $\pm$ 4,46 (7)	48,8 $\pm$ 5,87 (6)	55,6 $\pm$ 7,28 (6)
ЛПНП и ЛПОНП в крови через 6 ч	108,9 $\pm$ 9,2 (8)	71,3 $\pm$ 10,9 (6)	87,5 $\pm$ 5,1 (6)	85,0 $\pm$ 3,4 (6)	88,3 $\pm$ 11,9 (5)

Примечание. Ед. измер. см. в табл. 46.

Рис. 28. Гистохимическое исследование печени крыс после физической нагрузки. а - контроль; б - актиномицин D; в - гордокс; г - винбластин; д - колхицин. Окраска по методу Пери.

ферментов после физической нагрузки, не увеличиваясь. Содержание фракции ЛПНП и ЛПОНП в крови после физической нагрузки.





Рис. 28. Гистохимия кислой фосфатазы по Гомори в печени крыс.  
а – контроль; б – инкубация срезов печени с гидрокортизоном, адреналином и ЛПП; в – плавание 3,5 ч; г – инкубация с гидрокортизоном, адреналином и ЛПВП.

ферментов после преинкубации гомогенатов срезов печени в гипотонической среде (табл. 49). Общая активность ферментов, естественно, не увеличивалась. Близкие результаты получены в тех случаях, когда липопроотеиды заменялись на соответствующие апо-ЛП.

Определение активности кислой фосфатазы и катепсина D в ядерной фракции, полученной из срезов печени, показало, что повышение активности обоих ферментов отмечалось только в одном случае: после преинкубации срезов с гидрокортизоном, адреналином и ЛПВП (табл. 50). Винбластин блокировал транслокацию лизосом к



Таблица 49

Изменение активности кислой фосфатазы и катепсина D в переживающих срезах печени под влиянием гидрокортизона, адреналина и липопротеидов (апопротеинов) сыворотки крови,  $M \pm m$

Условие опыта	Фермент	Активность			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая при инкубации в гипотонической среде
Контроль (16)	1	$3,7 \pm 0,28$	$21,4 \pm 1,02$	$3,1 \pm 0,24$	$4,9 \pm 0,33$
	2	$0,27 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПОНП (6)	1	$5,7 \pm 0,49$	$23,9 \pm 1,20$	$3,2 \pm 0,29$	$6,8 \pm 0,65^*$
	2	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,06$	$0,14 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,04^*$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПНП (9)	1	$4,4 \pm 0,43$	$20,5 \pm 0,98$	$3,0 \pm 0,17$	$5,9 \pm 0,47^*$
	2	$0,29 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,027$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПВП (13)	1	$5,4 \pm 0,48$	$21,1 \pm 0,98$	$3,0 \pm 0,23$	$6,6 \pm 0,54^*$
	2	$0,40 \pm 0,037^*$	$0,77 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,01$	$0,487 \pm 0,05^*$
Контроль (6)	1	$5,8 \pm 0,74$	$31,3 \pm 4,8$	$3,7 \pm 0,52$	$5,6 \pm 0,46$
	2	$0,41 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,126$	$0,247 \pm 0,032$	$0,55 \pm 0,06$
Гидрокортизон, адреналин и апо-ЛПОНП (6)	1	$6,1 \pm 0,80$	$30,9 \pm 6,7$	$3,8 \pm 0,59$	$7,2 \pm 0,72^*$
	2	$0,44 \pm 0,06$	$1,11 \pm 0,09$	$0,26 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,04$

Гидрокортизон, адреналин и апо-ЛПВП (6)

1	$7,2 \pm 0,72$	$32,2 \pm 5,5$	$3,8 \pm 0,59$	$9,17 \pm 0,76^*$
2	$0,45 \pm 0,07$	$1,18 \pm 0,11$	$0,29 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,12$

Примечание. Активность ферментов —  $\text{мкмоль} \cdot \text{г белка}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ; 1 — кислая фосфатаза, 2 — катепсин D.

Таблица 50

Изменение относительной удельной активности кислой фосфатазы и катепсина D в ядерной фракции срезов печени, инкубированных с гормонами и липопротеидами

Условие опыта	Кислая фосфатаза	Катепсин D	Включение $^{14}\text{C}$ -серина, %
Без добавок	$0,57 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,09$	100
Гидрокортизон, адреналин	$0,63 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,08$	$239,7 \pm 58,19$
Гидрокортизон, адреналин, ЛПНП	$0,67 \pm 0,07$	$0,70 \pm 0,07$	$149,8 \pm 40,1$
Гидрокортизон, адреналин, ЛПВП	$0,79 \pm 0,06^*$	$1,05 \pm 0,04^*$	$445,2 \pm 62,9$
Гидрокортизон, адреналин, винбластин, ЛПВП	$0,54 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,03$	$138,5 \pm 23,73$

Примечание. Относительная удельная активность выражает отношение активности во фракции к активности фермента в цельном гомогенате. В опыт взято 10 животных.



Таблица 49

Изменение активности кислой фосфатазы и катепсина D в переживающих срезах печени под влиянием гидрокортизона, адреналина и липопропротеидов (апопротеинов) сыворотки крови,  $M \pm m$

Условие опыта	Фермент	Активность			
		свободная	общая	неосаждаемая	неосаждаемая при инкубации в гипотонической среде
Контроль (16)	1	$3,7 \pm 0,28$	$21,4 \pm 1,02$	$3,1 \pm 0,24$	$4,9 \pm 0,33$
	2	$0,27 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,06$	$0,15 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПОНП (6)	1	$5,7 \pm 0,49$	$23,9 \pm 1,20$	$3,2 \pm 0,29$	$6,8 \pm 0,65^*$
	2	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,06$	$0,14 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,04^*$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПНП (9)	1	$4,4 \pm 0,43$	$20,5 \pm 0,98$	$3,0 \pm 0,17$	$5,9 \pm 0,47^*$
	2	$0,29 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,06$	$0,13 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,027$
Гидрокортизон, адреналин и ЛПВП (13)	1	$5,4 \pm 0,48$	$21,1 \pm 0,98$	$3,0 \pm 0,23$	$6,6 \pm 0,54^*$
	2	$0,40 \pm 0,037^*$	$0,77 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,01$	$0,487 \pm 0,05^*$
Контроль (6)	1	$5,8 \pm 0,74$	$31,3 \pm 4,8$	$3,7 \pm 0,52$	$5,6 \pm 0,46$
	2	$0,41 \pm 0,03$	$1,22 \pm 0,126$	$0,247 \pm 0,032$	$0,55 \pm 0,06$
Гидрокортизон, адреналин и апо-ЛПОНП (6)	1	$6,1 \pm 0,80$	$30,9 \pm 6,7$	$3,8 \pm 0,59$	$7,2 \pm 0,72^*$
	2	$0,44 \pm 0,06$	$1,11 \pm 0,09$	$0,26 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,04$

Гидрокортизон, адреналин и апо-ЛПВП (6)

1  
2

$7,2 \pm 0,72$   
 $0,45 \pm 0,07$

$32,2 \pm 5,5$   
 $1,18 \pm 0,11$

$3,8 \pm 0,59$   
 $0,29 \pm 0,03$

$9,17 \pm 0,76^*$   
 $0,76 \pm 0,12$

Примечание. Активность ферментов — мкмоль · г белка<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>; 1 — кислая фосфатаза, 2 — катепсин D.



Контроль (6)	1 2	5,8±0,74 0,41±0,03	31,3±4,8 1,22±0,126	3,7±0,32 0,247±0,032	3,0±0,40 0,55±0,06
Гидрокортизон, адрена- лин и апо-ЛПОНП (6)	1 2	6,1±0,80 0,44±0,06	30,9±6,7 1,11±0,09	3,8±0,59 0,26±0,01	7,2±0,72* 0,62±0,04

Гидрокортизон, адрена- лин и апо-ЛПВП (6)	1 2	7,2±0,72 0,45±0,07	32,2±5,5 1,18±0,11	3,8±0,59 0,29±0,03	9,17±0,76* 0,76±0,12
---	--------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------------

Примечание. Активность ферментов - мкмоль·г белка<sup>-1</sup>·мин<sup>-1</sup>; 1 - кислая фосфатаза, 2 - катепсин D.

Таблица 50.

Изменение относительной удельной активности кислой фосфатазы и катепсина D в ядерной фракции срезов печени, инкубированных с гормонами и липопротеидами

Условие опыта	Кислая фосфатаза	Катепсин D	Включение <sup>14</sup> C-сери- на, %
Без добавок	0,57±0,03	0,76±0,09	100
Гидрокортизон, адреналин	0,63±0,09	0,70±0,08	239,7±58,19
Гидрокортизон, адреналин, ЛПНП	0,67±0,07	0,70±0,07	149,8±40,1
Гидрокортизон, адреналин, ЛПВП	0,79±0,06*	1,05±0,04*	445,2±62,9
Гидрокортизон, адреналин, винбластин, ЛПВП	0,54±0,04	0,62±0,03	138,5±23,73

Примечание. Относительная удельная активность выражает отношение активности во фракции к активности фермента в цельном гомогенате. В опыт взято 10 животных.



Таблица 51

Влияние липопротейдов сыворотки крови различного класса на содержание цАМФ в переживающих срезах печени крыс, пмоль/г ткани

Условие опыта	Контроль, без ЛП	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП <sub>2</sub>	ЛПВП <sub>3</sub>
Без гормонов %	354±22 100	332±19 94±4	324±13 93±6	306±5 88±7	293±7* 84±5
Адреналин + гидрокортизон %	533±63 151±15	631±34 180±12	627±31 181±15	643±72 180±12	568±80 158±15

ядру в вышеуказанных условиях. В этом случае активность кислой фосфатазы и катепсина D в ядерной фракции не возрастала. Эффект транслोकации лизосом к ядру очень хорошо виден при окраске препаратов печени на кислоту фосфатазу по Гомори (рис. 28). Он наблюдался при добавлении к переживающим срезам печени белых крыс адаптивных гормонов вместе с ЛПВП, но не ЛПНП. Способность включать <sup>14</sup>C-серин в растворимую фракцию белков переживающими срезами печени изучалась в тех же условиях, но с использованием соответствующих ингибиторов: винбластина, колхицина, гордокса и актиномицина D. Показано, что гидрокортизон с адреналином повышали включение <sup>14</sup>C-серина в растворимую фракцию белков в 2,4 раза по сравнению с контролем (без добавок). Гормоны вместе с ЛПВП увеличивали скорость включения метки в 4,5 раза (см. табл. 50). Актиномицин D и колхицин практически полностью ингибировали индукцию синтеза белка в переживающих срезах белых крыс (108,3±17,4 и 119,2±15,3% к контролю соответственно). В присутствии гордокса наблюдалась такая же скорость включения меченого серина, как и под влиянием одних гормонов (247,7±45,8% к контролю). Гормоны в сочетании с ЛПНП повышали скорость включения <sup>14</sup>C-серина в 1,5 раза (см. табл. 50). Эти результаты также подтверждают представление о том, что существует лизосомозависимый, и лизосомнонезависимый механизм гормональной индукции белка в печени. Первый комплекс адаптивных гормонов (гидрокортизон, адреналин) требует еще присутствия ЛПВП. Роль последних в этом процессе пока что не ясна. Кроме актиномицина D он блокируется также ингибиторами внутриклеточного переноса (транспорта) или ингибиторами лизосомальных протеиназ. Второй блокируется только актиномицином D. Естествен-

Рис. 29. Фото-микрофильм

Объяснение

Гидрокортизон

Фосфорилирование белков

С

С

С

венно, что в лизосоме отмечена работа серина в белках. В связи с этим лизосомы и в сочетании с белками. Менее эффективны адаптивные гормоны. Таким образом, можно сказать, что под влиянием гормонов происходит фосфорилирование белков.



Таблица 51

Влияние липопротеидов сыворотки крови различного класса на содержание цАМФ в переживающих срезах печени крыс, пмоль/г ткани

Условие опыта	Контроль, без ЛП	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП <sub>2</sub>	ЛПВП <sub>3</sub>
Без гормонов %	354±22 100	332±19 94±4	324±13 93±6	306±5 88±7	293±7* 84±5
Адреналин + гидрокортизон %	533±63 151±15	631±34 180±12	627±31 181±15	643±72 180±12	568±80 152±15

ядру в вышеуказанных условиях. В этом случае активность кислой фосфатазы и катепсина D в ядерной фракции не возрастала. Эффект транслокации лизосом к ядру очень хорошо виден при окраске препаратов печени на кислую фосфатазу по Гомори (рис. 28). Он наблюдался при добавлении к переживающим срезам печени белых крыс адаптивных гормонов вместе с ЛПВП, но не ЛПНП.

Способность включать  $^{14}\text{C}$ -серин в растворимую фракцию белков переживающими срезами печени изучалась в тех же условиях, но с использованием соответствующих ингибиторов: винбластин, колхицин, гордокса и актиномицина D. Показано, что гидрокортизон с адреналином повышали включение  $^{14}\text{C}$ -серина в растворимую фракцию белков в 2,4 раза по сравнению с контролем (без добавок). Гормоны вместе с ЛПВП увеличивали скорость включения метки в 4,5 раза (см. табл. 50). Актиномицин D и колхицин практически полностью ингибировали индукцию синтеза белка в переживающих срезах белых крыс ( $108,3 \pm 17,4$  и  $119,2 \pm 15,3\%$  к контролю соответственно). В присутствии гордокса наблюдалась такая же скорость включения меченого серина, как и под влиянием одних гормонов ( $247,7 \pm 45,8\%$  к контролю). Гормоны в сочетании с ЛПНП повышали скорость включения  $^{14}\text{C}$ -серина в 1,5 раза (см. табл. 50). Эти результаты также подтверждают представление о том, что существует лизосомозависимый и лизосомнезависимый механизм гормональной индукции белка в печени. Первый кроме адаптивных гормонов (гидрокортизон, адреналин) требует еще присутствия ЛПВП. Роль последних в этом процессе пока что не ясна. Кроме актиномицина D он блокируется также ингибиторами внутриклеточного переноса (транспорта) или ингибиторами лизосомальных протеиназ. Вторым блокируется только актиномицином D. Естествен-

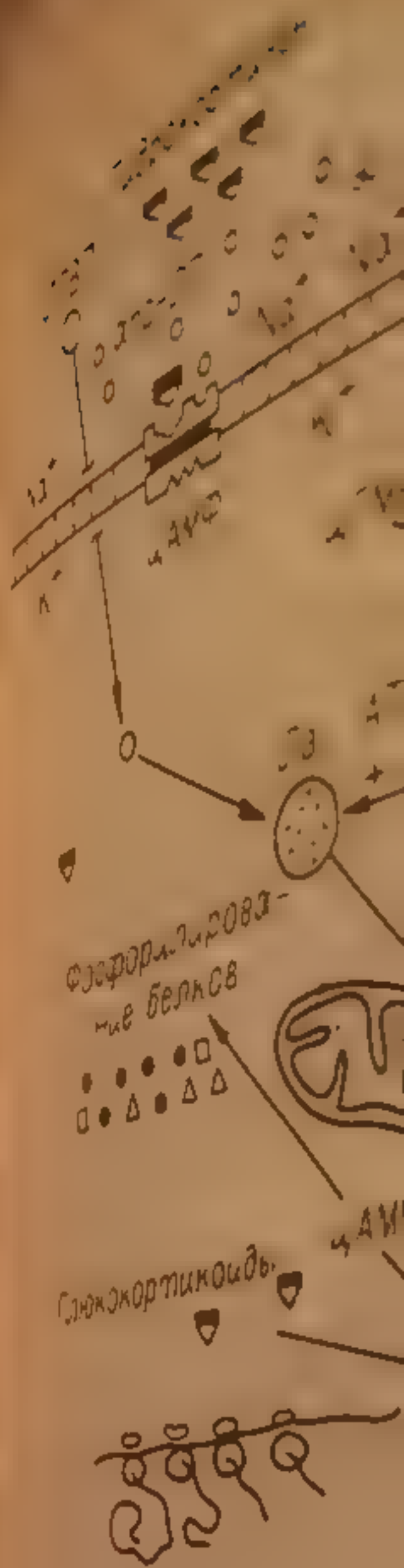


Рис. 29. Формирование лизосом. Объяснение см.

венно, что в присутствии гордокса отмечается включение серина в белок, работающий од... В усилении... В связи с этим... рацию липопротеинов и в сочетании с адреналином). Исследования белых крыс... меняли... вали... относительной... Таки... ка, н... кации... ют ЛП... под влиянием следующей ситуации



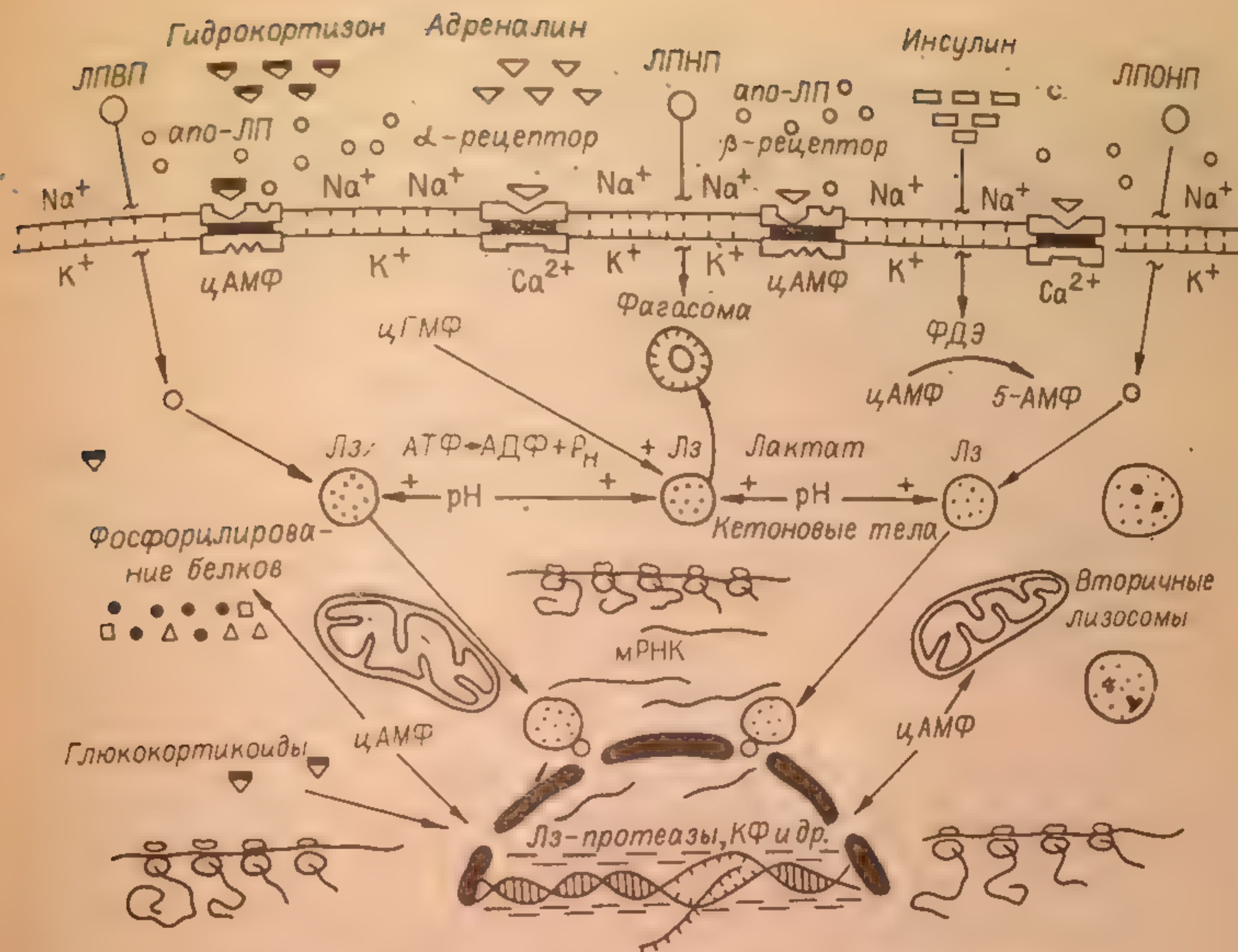


Рис. 29. Формирование структурного следа адаптации.  
Объяснение см. в тексте.

венно, что в присутствии гидрокортизона, адреналина, ЛПВП и глюкокса отмечается такое же возрастание скорости включения  $^{14}\text{C}$ -серина в белок, как и под влиянием одних гормонов: в обоих случаях работает один, лизосомонезависимый, механизм индукции.

В усилении синтеза белка в клетке важную роль играет цАМФ. В связи с этим было интересно выяснить влияние на его концентрацию липопротеидов сыворотки крови различного класса отдельно и в сочетании с адаптивными гормонами (гидрокортизоном и адреналином). Исследования проводились на переживающих срезах печени белых крыс. Показано, что липопротеиды сыворотки крови не изменяли концентрацию цАМФ в ткани кроме ЛПВП<sub>3</sub>, но потенцировали эффект глюкокортикоидов и катехоламинов (табл. 51). В этом отношении были активны ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП<sub>2</sub>, но не ЛПВП<sub>3</sub>. Таким образом, цАМФ вносит свой вклад в усиление синтеза белка, но не является достаточным условием для обеспечения транслокации лизосом к ядру. В этом механизме специфическую роль играют ЛПВП, но какую — пока сказать трудно.

Таким образом, формирование структурного следа адаптации под влиянием стрессовых факторов (ситуаций) можно представить следующим образом (рис. 29). Наиболее ранний признак стрессовой ситуации в клетке — повышение концентрации цАМФ. В гепато-



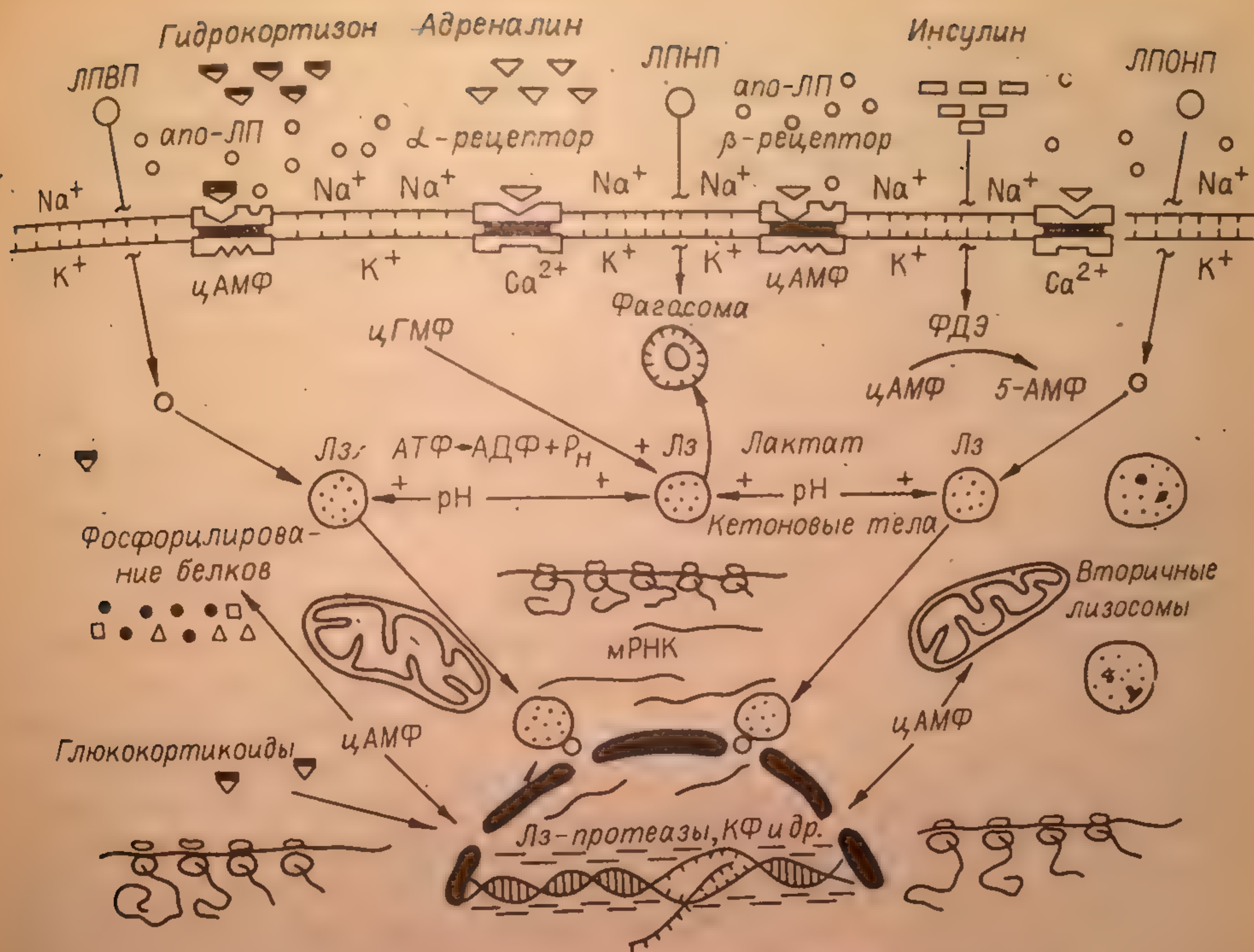


Рис. 29. Формирование структурного следа адаптации.

Объяснение см. в тексте.

Венно, что в присутствии гидрокортизона, адреналина, ЛПВП и гор-  
докса отмечается такое же возрастание скорости включения  $^{14}\text{C}$ -  
серина в белок, как и под влиянием одних гормонов: в обоих слу-  
чаях работает один, лизосомонезависимый, механизм индукции.

В усилении синтеза белка в клетке важную роль играет цАМФ.  
В связи с этим было интересно выяснить влияние на его концент-  
рацию липопротеидов сыворотки крови различного класса отдельно  
и в сочетании с адаптивными гормонами (гидрокортизоном и адре-  
налином). Исследования проводились на переживающих срезах пече-  
ни белых крыс. Показано, что липопротеиды сыворотки крови не из-  
меняли концентрацию цАМФ в ткани кроме ЛПВП<sub>3</sub>, но потенциро-  
вали действие гидрокортизона и катехоламинов (табл. 51). В этом



цитах это обусловлено рецепцией катехоламинов и глюкокортикоидов  $\beta$ -адренорецепторами. С цАМФ связан широкий спектр реакций, имеющих отношение к срочным механизмам адаптации. О них мы уже упоминали. Однако часть эффектов связана с усилением синтеза белка. К ним следует отнести активацию РНК-полимеразы. Вероятно, этим не ограничивается действие цАМФ в ядре. Второй аспект действия адаптивных гормонов связан с непосредственной индукцией синтеза некоторых ферментов, например тирозинаминотрансферазы. Среди изозимов ТАТ есть формы, которые индуцируются адреналином (быстро мигрирующая форма), кортизолом или глюкагоном, и есть форма, индуцируемая инсулином. Молекулярный механизм гормональной индукции сегодня до конца не ясен. Показано, что основные изозимные формы ТАТ — анодная и катодная фракции. Первая состоит из двух субъединиц А, вторая — из А и К. Образование дополнительных форм может быть связано с фосфорилированием, метилированием или лимитированным протеолизом. Кортизол индуцирует образование только субъединицы А, при этом увеличивается образование соответствующей мРНК [Мертвецов, 1981]. Гормон оказывает положительный эффект также и на уровне трансляции. Интересно, что индуцибельная фракция ТАТ скорее подвергается гидролитическому действию лизосомальных протеиназ, чем конститутивная. Это лизосомонезависимый механизм гормональной индукции.

Третий аспект действия адаптивных гормонов связан с участием лизосом (кооперативный эффект). Для реализации этого механизма в клеточной системе (срезы) необходимо присутствие адаптивных гормонов (адреналина, гидрокортизона) и ЛПВП. Возможно, роль гормонов здесь сводится к повышению концентрации цАМФ, не более. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. В этом случае потенцирующий эффект липопротеидов по отношению к цАМФ весьма целесообразен. Однако их роль заключается не только в этом. ЛПВП, и только они, обеспечивают транслокацию лизосом к ядру. Перенос лизосомальных ферментов в ядро приводит к дерепрессии генома, в связи с чем усиливается синтез мРНК к широкому спектру белков, в том числе и к апопротеинам. Основную функцию в этом процессе выполняют лизосомальные протеиназы. Лимитированный протеолиз, в котором принимают участие эти ферменты, также следует отнести к структурному следу адаптации, так как при этом меняются первичная структура определенных белковых молекул, их конформационные свойства. В некоторых тканях, например в мышцах, сердце, роль лабильзатора лизосомальных мембран может играть снижение в клетке рН. Это наблюдается при распаде АТФ, когда образующиеся продукты имеют более кислый характер, чем исходные; к уменьшению рН может приводить накопление в клетке лактата при усилении гликогенолиза в период интенсивной работы или кетонных тел в результате переключения энергетического обмена с углеводного типа на липидный. Видимо, это также один из механизмов активации генома и формирования структурного следа адаптации.



При повторном действии чрезвычайного раздражителя структурный след адаптации закрепляется. Он всегда способствует увеличению мощности ферментных систем, ответственных за адаптацию. Организм начинает легче справляться с повышенной нагрузкой. Таким образом, тренировка – это надежный способ профилактики дизадаптационных изменений в организме при будущем контакте с повреждающим фактором. Специфический структурный след формируется иногда как результат перекрестной адаптации. Например, физическая тренировка может повышать сопротивляемость организма к гипоксии и т.д.

Однако не всегда хронические механизмы адаптации имеют односторонний характер с острыми. Например, при физической нагрузке скорость гликолиза в мышцах тормозится. Это связано с ингибированием активности ключевых ферментов (гексокиназы и др.) в связи с фосфорилированием или реализацией аллостерических эффектов. Физическая тренировка, напротив, повышает скорость гликолиза, что связано с увеличением молярной концентрации соответствующих ферментов, в первую очередь ключевых. Оба механизма не противоречат друг другу. Чем больше мощность энзиматической системы, тем более значительным должен быть для нее повреждающий фактор, так что реализация острых механизмов адаптации наступит несколько позднее, но непременно наступит. Таким образом, это противоречие кажущееся. Примером односторонних изменений может быть повышение активности ФЭПКК в печени при однократной нагрузке и тренировке. Взаимоотношения между острым и хроническим стрессом требуют более глубоких исследований. Стирание структурного следа адаптации также осуществляется при участии лизосомального аппарата клетки. Однако мы еще очень мало знаем об этом механизме.

## Глава 4

### ГОМЕОСТАЗ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

В предисловии к книге Гудвина "Временная организация клетки" Уоддингтон писал: "Мы можем восхищаться теориями, говорящими нам о назначении структуры в простейших живых объектах, таких как, например, вирусы ...., но мы не можем удовлетвориться такими. Нам необходимо развить, исходя из этого, надструктурную теорию, которая позволила бы нам понять организацию высших, наиболее сложных форм жизни" (Гудвин, 1966, с. 3). Сегодня мы знаем, что краеугольные камни в фундамент такой теории уже заложены. Первый этап следует начать с трех знаменательных событий: 1) 1838 г. – Маттиас Шлейден сформулировал клеточную теорию применительно к растениям; 2) 1839 г. – Теодор Шванн показал применимость клеточной теории к животным организмам; 3) 1855г. –



Рудольф Вирхов значительно развил эти представления, сказав, "omnis cellula e cellula" — всякая клетка от клетки. Эта идея в эволюционном аспекте легла в основу наших представлений с непрерывности жизни на Земле и постепенном ее усложнении, начиная, вероятно, с коацерватных капель и первых одноклеточных организмов.

Второй этап в развитии "надструктурной теории" связан с работами К.Бернара (1878). Создав представления о внутренней среде организма и о постоянстве этой среды, он, по существу, открыл новый механизм, новый инструмент в эволюции, необходимый для стабилизации поведения многоклеточных организмов в быстро меняющихся условиях существования. В трудах У.Кеннона (Cannon, 1932) идеи К.Бернара получили развитие в представлениях о гомеостазе как постоянстве химического состава внутренней среды, которая отделяет все клетки организма от внешней. У.Кеннон одновременно сделал важнейшее открытие в области механизмов ее изменчивости ("эмергентная секреция адреналина" в ответ на страх или ярость). Г.Селье показал, что в условиях стресса для достижения устойчивости (резистентности) организма необходимо увеличить продукцию глюкокортикоидов. Как оказалось позднее, катехоламины и глюкокортикоиды очень существенно изменяют химический состав внутренней среды. Идея постоянства столкнулась с идеей изменчивости. Нервной системе в механизме достижения резистентности отводилась несущественная роль.

Третий этап в развитии "надструктурной теории" связан с работами выдающихся отечественных ученых А.А.Ухтомского и П.К.Анохина, которые отошли от "анатомического принципа" в анализе высшей нервной деятельности и сложных поведенческих актов. "Отсутствие функциональной интерпретации нервной деятельности, — писал П.К.Анохин, — делало выводы экспериментов схематическими, бледными и лишенными того многообразия, которым располагает действительная нервная система" (1975, с. 107). И далее: "Советская физиология в лице акад. Л.А.Орбели (онтогенез нервной функции) и акад. А.А.Ухтомского (теория лабильности нервного процесса) уже близко подходит к этим проблемам... В области патофизиологических проблем лаборатория проф. А.Д.Сперанского давно уже вступила на путь, который совершенно порывает с анатомическим принципом и ведет в область функционально-специфических корреляций" (Там же, с. 107).

Функциональный принцип в области физиологии высшей нервной деятельности впервые нашел отражение в учении о доминанте А.А.Ухтомского (1966). Под доминантой он понимал определенную констелляцию нервных центров, подчиняющих себе рабочие органы. "Надо полагать, — писал А.А.Ухтомский, — что за каждой естественной доминантой кроется возбуждение целого созвездия (констелляции) центров. В целостной доминанте надо различать прежде всего кортикальные и соматические компоненты" (1966, с. 34). Доминанту А.А.Ухтомский очень образно называл "органом поведе-



ния", который формируется из элементов различных анатомо-физиологических систем и связан с решением определенной задачи. В формировании доминанты важную роль играет интродуктивная и экстрацептивная афферентная сигнализация, которая дает представления о внутренних потребностях организма в изменяющихся условиях существования. Формирование системы (доминанты) рассматривается как "механизм с однозначным действием" (Ухтомский, 1966, с. 194), при этом отсекается огромное число потенциальных степеней свободы.

Однако определение "функциональной системы" связано с именем П.К.Анохина. Он писал: "Под функциональной системой мы понимаем такую динамическую организацию процессов и механизмов, которая, отвечая запросам данного момента, обеспечивает организму какой-либо приспособительный эффект и вместе с тем определяет потоки обратной, т.е. результативной, афферентации, информирующей центральную нервную систему о достаточности или недостаточности полученного приспособительного эффекта. Иначе говоря, любая функциональная система, врожденная или динамически складывающаяся в данной ситуации, непременно обладает чертами саморегуляции с характерными только для нее узловыми механизмами" (1975, с. 307). Последние в себя включают: 1) афферентный синтез, представленный такими взаимосвязанными элементами, как доминирующая мотивация, память, обстановочная афферентация и пусковой стимул; 2) принятие решения; 3) программу действия, связанную с акцептором результата действия; 4) действие, результат действия и параметры результата. Полная внутренняя операционная архитектура функциональной системы представлена на рис. 30.

Афферентный синтез — самый сложный элемент функциональной системы. С ним связано решение трех вопросов: что делать, как делать и когда делать (Анохин, 1975). Все четыре элемента афферентного синтеза взаимодействуют между собой на основе ориентировочно-исследовательской реакции, конвергенции возбуждений на нейроне и корково-подкорковой реверберации возбуждений. В результате формируется цель определенного поведенческого акта и выбирается наиболее эффективная программа действия. Таким образом, принятие решения и выбор программы действия предшествуют ходу будущих событий, опережают и предрекают их. После принятия решения организм освобождается от огромного количества степеней свободы, которые он мог бы реализовать.

В момент принятия решения возникают два взаимосвязанных комплекса возбуждений: адекватной программы действия, интегрирующей всю совокупность эфферентных возбуждений, и специфического аппарата предсказания результатов еще незавершившегося действия. Второй комплекс возбуждений представляет собой модель афферентных признаков, прогнозируемого результата, он выполняет функцию акцептора результата действия. Программа действия и акцептор результата действия формируются на основе прошлого опыта. Основным механизмом здесь служит конвергенция на одной



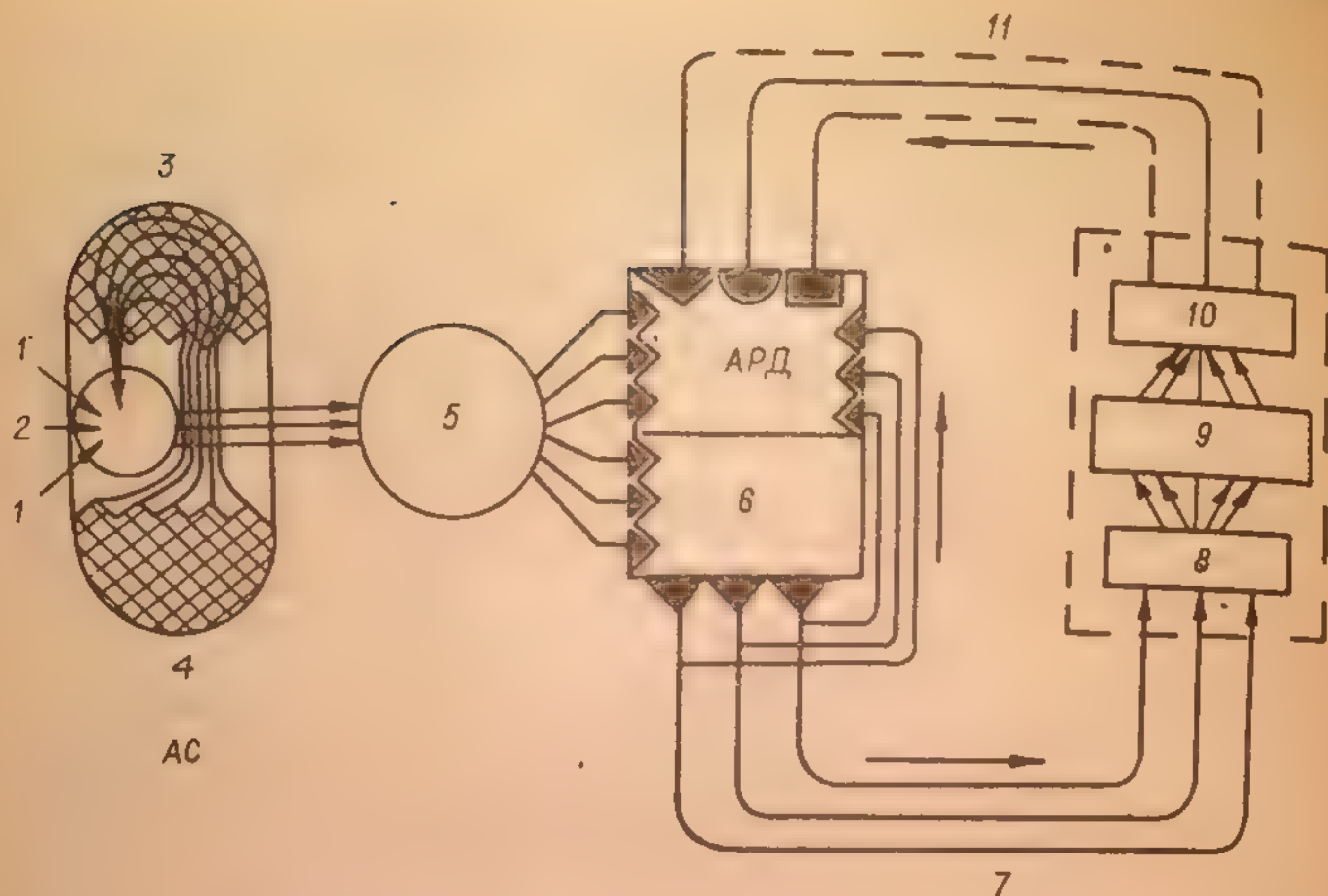


Рис. 30. Общая архитектура функциональной системы по П.К.Анохину (1975).

1 — обстановочная; 2 — пусковая афферентация; 3 — память; 4 — доминирующая мотивация; 5 — принятие решения; 6 — программа действия; 7 — эфферентные возбуждения; 8 — действие; 9 — результат действия; 10 — параметры результата; 11 — обратная афферентация; АРД — акцептор результата действия; АС — афферентный синтез.

и той же нервной клетке эфферентного ("копия команды") и афферентного возбуждения, идущего с периферических рецепторов (интеро- и экстрацептивная афферентная сигнализация). Она дает возможность сравнить все поступающие сигналы и после ряда тренировок формирует предсказания сенсорных параметров будущих результатов. Копия эфферентного возбуждения поступает в нервную клетку по аксонным коллатералям. Если параметры результата действия сформировавшейся функциональной системы не соответствуют ожидаемым, то у животного или человека возникает исследовательская реакция, что дает дополнительный материал для нового афферентного синтеза. Теория функциональных систем блестяще оправдала себя при анализе высшей нервной деятельности.

Имеет ли она отношение к идее гомеостаза или клеточной теории строения растительного и животного организма? Да, имеет. Именно представления о функциональных системах должны сыграть роль "концептуального моста", связующего три этапа развития общей теории, позволяющей "понять организацию высших, наиболее сложных форм физни" и, по существу, стать этой теорией. Развитие тео-



рии функциональных систем продолжается, и мы не сомневаемся в том, что только она представляет тот базис, который лежит в основе различных форм жизни на Земле. "Разработка такого базиса, необходимого биологии для того, чтобы проделать путь от вируса до мышцы, является, вероятно, еще более грандиозной задачей, чем та, которую решала физика на пути от атомного ядра к молекуле, полупроводнику, звезде" (Уоддингтон, цит. Гудвин, 1966, с. 3).

Системогенез (формирование функциональных систем) представляет основное содержание эволюционного процесса. На ранних этапах эволюции это были простые системы, которые могли функционировать в таких биологических объектах, как коацерватные капли или одноклеточные организмы. Наиболее сложные функциональные системы у представителей *Homo sapiens*, находящегося на верхней ступени эволюции. Между ними лежат миллиарды лет непрерывного процесса совершенствования и усложнения функциональных систем на основе изменчивости, наследственности и естественного отбора. Отбиралось все лучшее, наиболее устойчивое, способное противостоять изменяющимся условиям существования. В результате мы имеем то многообразие растительного и животного мира, которое сегодня существует на Земле. А сколько разновидностей безвозвратно ушло в прошлое, в том числе и по вине самого человека? Все это многообразие видов формировало непрерывно эволюционирующую наиболее сложную и целесообразную функциональную систему, которая получила название биосферы. Понять целесообразность, многообразие внутренних функциональных связей можно только с эволюционных позиций, с учетом представлений о структурных уровнях организации материи.

"Концепция интегративных уровней организации — это общее описание эволюции материи, проходящей последовательные и все более высокие порядки сложности и интеграции. Она рассматривает развитие материи, начиная от космологических изменений, приводящих к образованию Земли, до социальных изменений в обществе как непрерывное, потому что оно никогда не прекращается, и как прерываемое, потому что оно проходит через ряд различных уровней организации — физический, химический, биологический и социологический" (Novikoff, 1945). Каждому уровню организации материи соответствуют свои функциональные системы. Для биологических объектов целесообразно выделить четыре уровня организации функциональных систем, соответствующие четырем основным рубежам эволюции.

Первый уровень связан с появлением одноклеточных организмов, биологических мембран, организованных ферментов, что привело к векторному характеру метаболизма, к химической интеграции между метаболическими путями, в основе которой лежат аллостерические регуляторные белки. Как правило, аллостерические ферменты контролируются не только метаболитами того же самого пути или цикла, но и продуктами других метаболических путей клетки. Структурная организация и аллостерические ферменты — это про-



дукты отбора, организующие и стабилизирующие обмен веществ во времени и в пространстве.

Второй уровень организации функциональных систем связан с появлением внутренней среды организма и механизмов, стабилизирующих ее постоянство. Эти механизмы регуляции характерны для сложноорганизованных биологических объектов с высокой степенью дифференцировки клеток и тканей. На этом уровне эволюционного процесса формировались и отбирались два принципа регуляции — гуморальный и нервный, дополняющие друг друга.

Третий уровень обусловлен формированием центральной нервной системы и коры головного мозга. Способность к образованию временных нервных связей сделала возможным появление условных рефлексов — основы высшей нервной деятельности (ВНД). Возникли такие атрибуты ВНД, как эмоции, память, сложные поведенческие акты и т.д.

Четвертый уровень организации функциональных систем связан с появлением второй сигнальной системы. Вместе с нею развились речь, мышление и другие виды психической деятельности. Однако эволюционно более ранние механизмы адаптации, организованные в соответствующие функциональные системы у высших млекопитающих, включая человека, продолжали сохраняться. Совершенствование функциональных систем означало не устранение старых, а дополнение их новыми, более точными механизмами управления. Последующие механизмы регуляции усложняли работу предшествующих функциональных систем, делали их более гибкими, точными и совершенными. Таким образом, формировались новые функциональные системы. Сохраняя относительную автономность, более ранние механизмы и системы стабилизации организма оказывались в состоянии подчинения с другими, более поздними и более высокими уровнями организации, предел которых сегодня — высшая нервная деятельность. В этом мы видим прежде всего отражение принципа целостности организма, идеи интегратизма.

Анализируя эволюционный процесс, можно отметить и другие уровни организации функциональных систем, но это будет лишь детализацией четырех указанных выше уровней. Экстраполируя эволюционный процесс (системогенез, адаптациогенез) на современного человека, целесообразно говорить о четырех типах функциональных систем:

1. Морфофункциональные системы. Они связаны с работой определенных морфоструктур организма. Системообразующим фактором таких систем служит какая-то интегральная функция. Она не имеет точных и узких границ реализации и изменяется в широком диапазоне. Примером их может быть опорно-двигательный аппарат (функция движения), сердечно-сосудистая система (транспорт веществ в организме), дыхательная система (функция газообмена), эндокринная система (функция гуморальной регуляции), нервная система (функция нервной регуляции) и т.д. Это структуры, наделенные функцией, здесь структура и функция едины. К морфофункцио-



нальным системам можно отнести клетки, внутриклеточные структуры (органоиды) и даже макромолекулы, если они выполняют какую-либо биологическую функцию. Скажем, молекула ДНК как автономная система в клетке выполняет функцию хранителя генетической информации. Для ДНК эта функция выполняет роль системообразующего фактора. С биологической точки зрения в эволюции она лежит в основе наследственности и изменчивости. У вирусов, пока они не попали в организм хозяина, это основная, если не сказать единственная, функция. Вторая, менее важная функция ДНК, пожалуй, заключается в том, что она может играть роль скелета, опорного аппарата вируса. В клетке вместе с другими энзиматическими системами в течение всей жизни организма ДНК оперативно выдает необходимую информацию, участвует в дифференцировке клеток, в формировании структурного следа адаптации и т.д. На базе основной функции ДНК формируются уже новые. ДНК становится важнейшим инструментом не только филогенеза, но и онтогенеза.

Все элементы структурно-функциональной архитектоники таких систем работают по принципу взаимодействия. Это наиболее просто (относительно) организованные функциональные системы. В организме, клетке автономно они не работают, а функционируют как элементы структурно-функциональной архитектоники более сложных функциональных систем. Такие элементы, как афферентный синтез, принятие решения, акцептор результата действия, вырождаются в генетически детерминированные структуры, функционально связанные между собой, развивающиеся в онтогенезе и определяющие целесообразность и необходимость этих систем.

**2. Гомеостатические функциональные системы.**  
Важнейшие элементы структурно-функциональной архитектоники этих систем — внутренняя среда организма, вегетативная нервная и эндокринная системы, подкорковые нервные центры. Их интегральная цель — поддерживать постоянными определенные жизненно важные характеристики организма и его внутренней среды: температуру тела, энергетический потенциал, структурную специфичность, концентрацию водородных ионов (рН крови), содержание электролитов, белка, сахара и другие показатели. В связи с этим мы говорим о таких гомеостазах, как температурный, энергетический, антигенно-структурный, кислотно-щелочной, водно-солевой, онкотический, углеродный и др. В данном случае под гомеостазом понимается не постоянство внутренней среды вообще, не состояние организма, а работа отдельных функциональных систем, направленная на достижение определенной цели. Ее роль выполняет фактор гомеостаза, который и является системообразующим данной функциональной системы. Гомеостатические системы — это системы с фиксированной целью, целесообразность которой закреплена естественным отбором. Результат их действия — фактор гомеостаза — изменяется в очень узком интервале. Однако для разных систем пределы колебаний могут быть разными. Температура тела, например, может изменяться на 2–3°C, рН крови — на сотые и даже десятые доли единицы



(это большой предел колебаний, учитывая, что шкала значений pH логарифмическая). Колебания концентрации водородных ионов в 200% еще совместимы с жизнью, но организм старается допускать только небольшие отклонения. Очень чувствителен организм к изменению содержания солей в крови.

В гомеостатических системах представлены практически все основные элементы структурной архитектоники функциональных систем в развернутом виде. Это программа действия, заложенная в данную систему, целесообразная и генетически детерминированная, результат действия (о нем сказано выше), акцептор результата действия, роль которого выполняют либо вегетативные центры, либо концентрационные отношения (Панин, 1978, 1980), афферентный синтез. Последний представлен в редуцированном виде. Он включает доминирующую мотивацию, обстановочную и пусковую афферентацию и память. Все эти элементы, как и в морфофункциональных системах, тесно связаны с генофондом организма. Эта связь проявляется в механизмах индукции, супрессии, о которых мы также говорили. Если в морфофункциональных системах структура и функция слиты воедино, то в гомеостатических системах формируется уже интегральная функция на основе взаимодействия многих элементов различных систем. Это постоянно функционирующая в организме доминанта, истинно функциональная система в смысле А.А. Ухтомского и П.К. Анохина.

Гомеостатические системы в организме тесно взаимодействуют с морфофункциональными системами. Это создает ложное представление о том, что такие системы, как сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная и другие, — пример гомеостатических систем. На самом деле последние вписываются в них лишь отдельными своими элементами, наделяя их своими свойствами. Это результат интеграции функций на уровне целостного организма.

**3. Нейродинамические функциональные системы.** Важнейшим структурным элементом их служит кора головного мозга на том этапе эволюционного развития, который привел к формированию первой сигнальной системы. Кора головного мозга стала местом обработки и хранения информации, поступающей из внутреннего и внешнего мира организма. Появился новый тип информации, отличный от того, который записан в ДНК. Если в информации ДНК клеток отражен весь исторический опыт развития жизни на Земле, вся мудрость филогенеза, то в нервной системе закладывается и хранится личная, индивидуальная информация, вся мудрость онтогенеза. Это качественно иная информация. Впервые имеется возможность передать информацию и опыт предшествующих поколений (родителей), использовать собственный опыт для прогноза. Сформировался такой аппарат оптимизации функций организма и его поведения, как эмоции. Сегодня мы знаем, какое разнообразие эмоций сопровождает сложные поведенческие акты у животных, не говоря уже о человеке. Эмоции — важнейший элемент опережающего отражения изменений внешнего мира. Эмоции — осознание взаимоотно-



шений организма с объектами окружающей среды, лежащее в основе интуитивного поведения животных.

4. Психофизиологические функциональные системы. С появлением человека природа сделала принципиально новый шаг от эмоций к мышлению и связанной с ним сознательной деятельности. Механизмы регуляции, характерные для морфофункциональных, гомеостатических и нейродинамических систем, дополнились новыми принципами управления. Важнейший структурный элемент этих систем — кора головного мозга, те ее отделы, которые связаны с формированием второй сигнальной системы. Речь и психическая деятельность, присущие только человеку, сделали еще более совершенными механизмы приспособительного, адаптивного поведения. Появилась возможность использовать не только собственный опыт, но и опыт многих предшествующих поколений, возможность творчества в различных сферах человеческой деятельности. Впервые в истории мир вступил в период самопознания. С развитием общественных отношений развились социальные формы адаптивного поведения, человек стал не столько приспосабливаться к окружающей среде, сколько изменять и использовать ее в соответствии со своими потребностями. Психофизиологические функциональные системы оказались венцом управления вегетативных функций организма и одновременно фундаментом для создания новых социальных форм управления уже на уровне не индивида, а популяции, социума.

В нейродинамических и психофизиологических функциональных системах все элементы представлены в полном объеме, в том числе и афферентный синтез. "Афферентный синтез, пожалуй, наиболее обширный и сложный механизм функциональной системы. Есть основания думать, что вся эволюция мозга и особенно все те усложнения, которые он приобрел на последних этапах своего развития (кора головного мозга и особенно ее лобные отделы), связаны были с нарастающим усложнением именно афферентного синтеза. Это станет понятным, если представить себе, что именно в этой стадии любой организм решает три вопроса своего поведения: что делать, как делать и когда делать" (Анохин, 1975, с. 327).

Для самого понятия "функциональная система" очень важное значение имеет такой ее элемент, как системообразующий фактор, та цель, благодаря которой вся система приобретает смысл, ради которого она существует. Цель может быть постоянной, как, например, поддержание температуры у гомойотермных животных. В таком случае функциональная система работает всегда, в течение всей жизни организма, является его характерной чертой, свойством. Так функционируют все морфофункциональные и гомеостатические системы. Цель может быть временной, как, например, поймать добычу. В этом случае функциональная система, которая проявляется в сложных поведенческих актах животного или человека, существует до тех пор, пока цель не достигнута и пока не удовлетворена внутренняя потребность организма. При достижении цели функциональная система перестает существовать. Это тип систем, которые очень подробно изучены и описаны П.К. Анохиным.



В организме все системы работают сочетанно. Даже для осуществления простого поведенческого акта (скажем, перейти из одного места в другое) требуется участие всех четырех типов функциональных систем. При действии на организм чрезвычайных раздражителей нагрузка на функциональные системы резко возрастает. В этих условиях организм поддерживает достаточно высокий уровень резистентности именно благодаря работе функциональных систем, которые поддерживают постоянство температуры, pH крови, концентрацию белка, солей, сахара и многих других жизненно важных параметров, выполняющих роль системообразующих факторов. Все остальные параметры могут меняться в широких пределах, например концентрация ряда метаболитов (аминокислот, многих липидов, лактата, кетонных тел и т.д.). Таким образом, в рамках системного подхода такие понятия, как гомеостаз, резистентность и системообразующий фактор, перекрываются полностью. Не случайно Г.Селье под стрессом понимает широкий спектр неспецифических реакций, направленных на восстановление или сохранение резистентности. Очень широко в последнее время начинают пользоваться понятием "гомеостаз". Говорят о гомеостазе как о постоянстве внутренней среды, о гомеостазе клетки, можно говорить о психическом или психосоматическом гомеостазе и т.д. Это еще раз подтверждает, что такие понятия, как гомеостаз и функциональная система, изоморфны. Следует, не отказываясь от традиционного смысла, понимать под гомеостазом прежде всего функциональную систему. Нужно дифференцировать температурный, энергетический, осмотический и другие гомеостазы. Тогда интегральный результат действия этих систем будет определять постоянство внутренней среды, т.е. гомеостаз в традиционном его понимании.

Теория функциональных систем действительно является той "надструктурной теорией", которая позволяет понять организацию всех форм жизни на Земле, включая и наиболее сложные. Все зависит от того, насколько профессионально мы будем пользоваться системным подходом. "Иначе говоря, принесет ли пользу конкретным наукам системный подход или не принесет, будет зависеть от того, насколько успешно мы выделим системообразующий фактор и насколько полно будет описано его операциональное значение для формирования системы. Только при этом условии мы можем применить принципы системообразования для всех тех классов явлений, в которых происходит упорядочивание" (Анохин, 1975, с. 25).

Исследования, проведенные нами в высоких широтах, легли в основу представлений о "полярном метаболическом типе". Для последнего характерны следующие черты: 1) переход на новый уровень регуляции. Это сопровождается некоторым (достоверным) увеличением содержания (продукции) глюкокортикоидов и катехоламинов при одновременном снижении количества инсулина в крови. Диабет напряжения носит адаптивный характер, повышая метаболический эффект глюкокортикоидов и катехоламинов; 2) роль углеводов в энергообеспечении адаптационных реакций уменьшается, а липидов возрастает.



Энергетический обмен переключается с "углеводного" типа на "липидный"; 3) возрастает энергетическая роль белков, что сопровождается развитием гипоальбуминемии, а иногда и гипопроотеинемии; 4) несколько усиливается основной обмен, повышается потребление кислорода тканями, развиваются признаки метаболического ацидоза с полной респираторной компенсацией; 5) снижается почечный барьер для сахара крови и некоторых витаминов ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $C$ ), что приводит к быстрому выведению их с мочой при увеличении концентрации в крови, превышающей величину барьера. Соответствующим образом изменяется химический состав внутренней среды.

Означает ли это, что идея о постоянстве внутренней среды, высказанная К. Бернаром, утратила свою актуальность? Нет, не означает. Однако в свете полученных нами данных она приобретает новое звучание. Внутренняя среда тесно связана с обменом веществ. При изменении последнего, естественно, изменяется и химический состав внутренней среды. Сегодня мы знаем, что при действии на организм стрессовых факторов, при перемещении человека в разные климатогеографические регионы обмен веществ изменяется, изменяется и внутренняя среда. Обмен веществ организма, его внешняя и внутренняя среда, постоянно взаимодействуя друг с другом, находятся в диалектическом единстве. В новых экологических условиях в результате действия адаптационных механизмов изменяется обмен веществ и химический состав внутренней среды. Организм переходит на новый уровень гомеостаза. Идея постоянства внутренней среды вновь обретает свое значение, но уже в новом качестве. В основе перехода организма из одного стационарного состояния в другое (из одного качества в другое) лежит работа гомеостатических функциональных систем.

Говоря о том, что организм может переходить на новый уровень гомеостаза, необходимо помнить, что в условиях острого или хронического напряжения отдельные гомеостатические системы перестраивают не только режим своей работы, но и область допустимых изменений соответствующих системообразующих факторов (факторов гомеостаза), существенных переменных. Мы отмечали, что на другой, более низкий, уровень может переходить концентрация сахара в крови и даже ее рН. У адаптированных к холоду людей несколько снижается температура тела. Артериальное давление всегда поддерживается постоянным, однако хорошо известно повышение его или понижение у здоровых людей в зависимости от функционального состояния организма. Иногда эти изменения выходят за рамки физиологии, приводя к развитию патологии (гипертонии или гипотонии). Таким образом, переход на новый уровень гомеостаза предполагает часто изменение не только каких-то промежуточных величин, имеющих отношение к работе гомеостатических систем, но и области допустимых колебаний жизненно важных характеристик. Это очень существенно.

Из приведенных положений вытекают принципиально новые



34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100

ПРОСТА-  
МО. 1 и 2

Рис. 31. Энергетический эффект в результате фосфорилирования в митохондриях. 1-срочная, 2-хроническая окислительная ферментация жирных кислот.

196



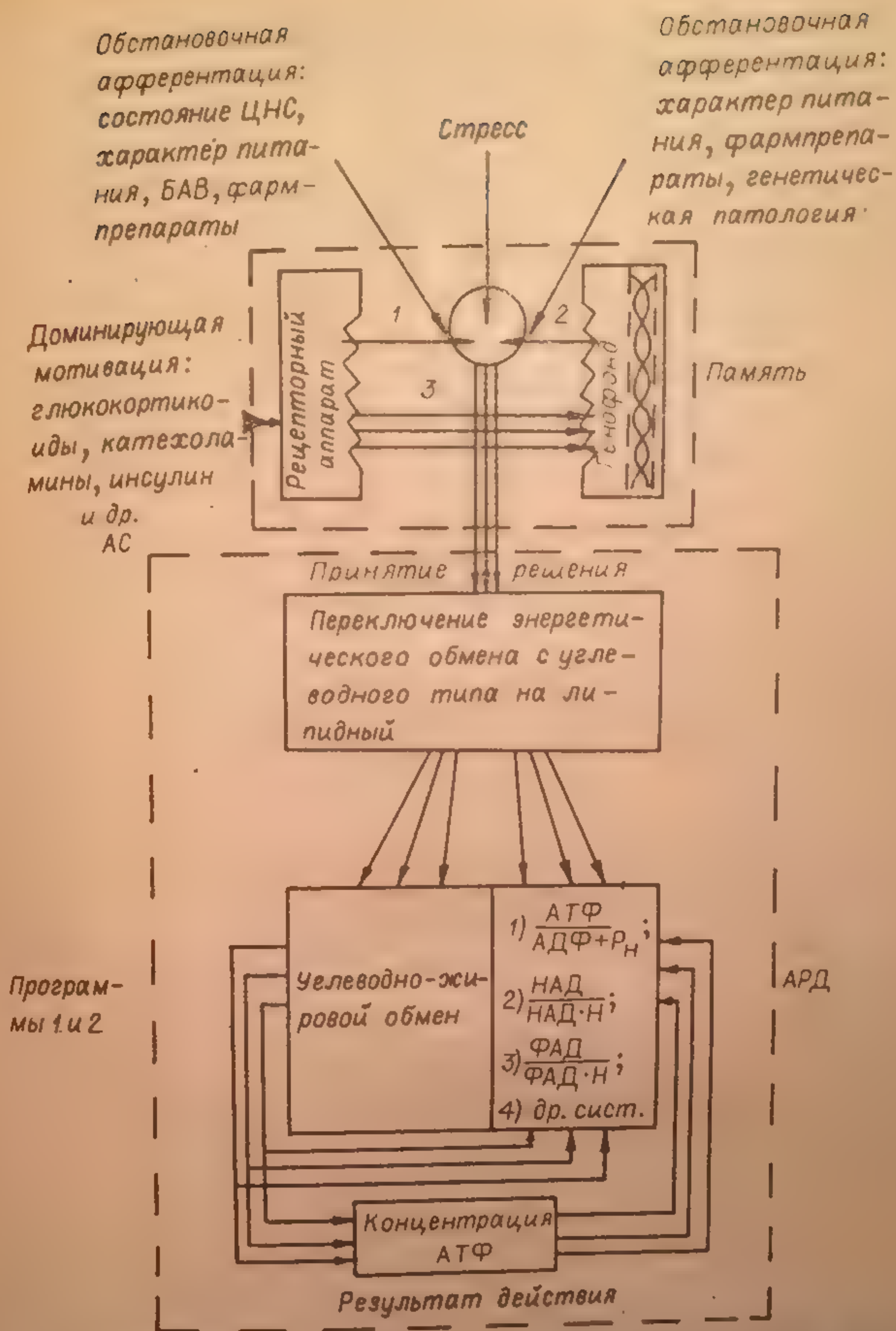


Рис. 31. Энергетический гомеостаз как функциональная система. 1-срочная, 2-хроническая адаптация; 3-индукция или супрессия синтеза белка (и на рис. 32,33).

энергетический заряд. Основная масса АТФ в клетке образуется в результате фосфорилирования в окислительной цепи, локализованной в митохондриях, и незначительная часть - в результате субстратного фосфорилирования. Последний путь важен только при недостатке кислорода в клетке. Окислительным процессам в митохондриях предшествует сложный путь превращения энергетических субстратов в соответствующих метаболических путях. Для углеводов - это путь гликолиза (гликогенолиза). Для жиров - путь  $\beta$ -окисления жирных кислот. В результате распада одной молекулы глю-



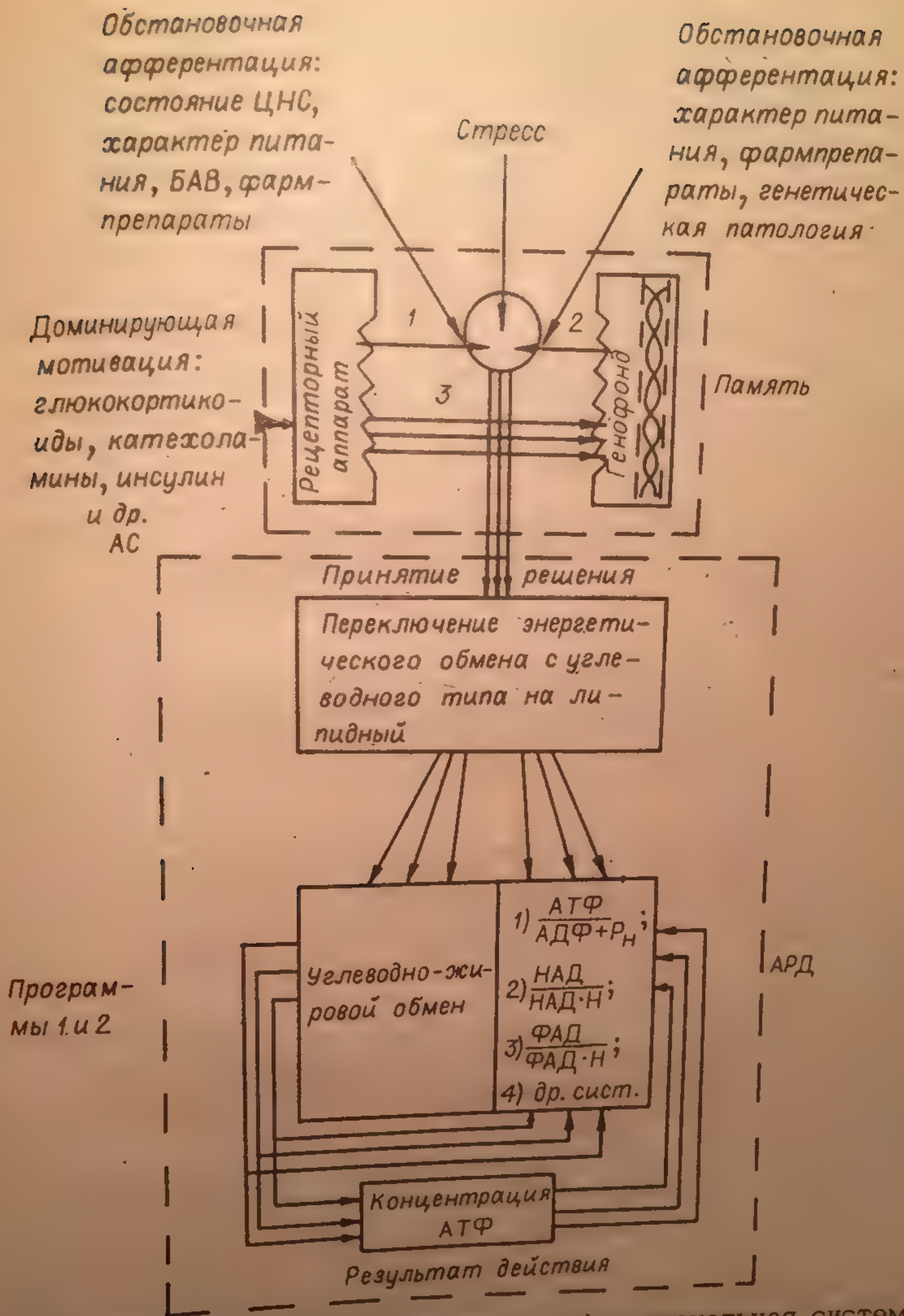


Рис. 31. Энергетический гомеостаз как функциональная система. 1-срочная, 2-хроническая энергетическая адаптация; 3-индукция или супрессия синтеза белка (и на рис. 32,33).

энергетический заряд. Основная масса АТФ в клетке образуется в результате фосфорилирования в окислительной цепи, локализованной в митохондриях, и незначительная часть - в результате субстратного фосфорилирования. Последний путь важен только при недостатке кислорода в клетке. Окислительным процессам в митохондриях свойственен сложный путь превращения энергетических суб-



козы с образованием лактата восстанавливаются две молекулы НАД. В результате одного цикла  $\beta$ -окисления восстанавливаются соответственно молекулы НАД и ФАД. Начиная с ацетил-КоА, который образуется как из углеводов, так и из жиров, окисление идет по общему пути: через цикл Кребса и окислительную цепь митохондрий. На каждый такой цикл приходится восстановление трех молекул НАД и одной молекулы ФАД. (Полностью балансовые уравнения здесь не приводим). Окисление НАД·Н и ФАД·Н осуществляется в окислительной цепи в митохондриях. В целом эти процессы можно рассматривать как общую программу генерации АТФ в клетке. Механизм образования АТФ требует непрерывного притока АДФ и  $P_H$ . Их фонд в клетке вновь восстанавливается при распаде АТФ.

Таким образом, изменение концентрационного отношения  $[АТФ] / [АДФ] + [P_H]$  играет роль первого акцептора результата действия в клетке. Оно определяет понятие фосфатного потенциала, или потенциала Клингенберга. В покое (состояние 4) высокая степень энергизации митохондрий, снижение содержания АДФ и  $P_H$  тормозят процесс окислительного фосфорилирования. В рабочем состоянии (состояние 3 и  $3_p$ ), повышение содержания АДФ и  $P_H$ , напротив, усиливает его. Соотношение скоростей этих процессов таково, что ФП всегда стремится к некоторому постоянному значению.

Вторым важнейшим акцептором результата действия энергетического гомеостаза служит изменение концентрационных отношений НАД/НАД·Н и ФАД/ФАД·Н (точнее, редокс-потенциал системы). Изменение этих величин тесно связано с фосфатным потенциалом, с его изменением. Уменьшение фосфатного потенциала при активном распаде АТФ усиливает скорость окислительных процессов в митохондриях. Но увеличение концентрации НАД и ФАД при этом изменяет редокс-потенциал всей системы и создает предпосылки для активации энергетического обмена клетки. При увеличении фосфатного потенциала развивается обратная ситуация. Таким образом, концентрационные отношения:  $[АТФ] / [АДФ] + [P_H]$ , НАД/НАД·Н и ФАД/ФАД·Н выполняют роль акцептора результата действия и представляют собой важнейшие звенья внутриклеточной регуляции энергетического обмена. Связь программы действия с акцептором результата действия осуществляется через редокс-потенциал системы (клетки).

Однако для организма в целом не безразлично, в каких тканях (органах) какие субстраты окислять в условиях стресса. При остром, кратковременном стрессе в различных тканях преимущественно окисляются углеводы. При хроническом, длительном стрессе формируются две программы: одни ткани (органы), такие как мозг, эритроциты, продолжают окислять углеводы, т.е. работают по первой программе; другие — такие как мышцы, сердце, переключаются на окисление жирных кислот, т.е. работают по второй программе.



Учитывая, что на мышечную ткань приходится более половины массы тела, можно говорить о переключении энергетического обмена с углеводного типа на липидный в организме в целом. Это подтверждается увеличением содержания липидов в крови, снижением дыхательного коэффициента и другими показателями. Примером таких состояний может быть голодание, адаптация к холоду, к продолжительной и достаточно интенсивной физической работе. Очень важно, что на окисление липидов (кетонных тел) может переключаться даже мозг. Здесь проявляют себя особенности организации энергетического гомеостаза на органном уровне.

Решение об использовании той или иной программы принимается в результате афферентного синтеза. Напомним, что он включает в себя доминирующую мотивацию, обстановочную и пусковую афферентацию и память. Доминирующая мотивация в данном случае определяется изменением гормонального фона. При остром стрессе срабатывают в основном срочные механизмы адаптации. Они связаны преимущественно с увеличением продукции катехоламинов. Быстрая мобилизация углеводных резервов (распад гликогена в печени и мышцах) приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови. В эту фазу может повышаться также количество инсулина в крови. Создаются благоприятные условия для усиления углеводного обмена — первой программы.

Однако углеводные резервы в организме невелики, поэтому при длительном стрессе формируется вторая программа, связанная с окислением жиров. Это происходит в результате изменения доминирующей мотивации, в связи с возрастанием в крови количества глюкокортикоидов и снижением содержания инсулина. Наряду со срочными механизмами адаптации срабатывают механизмы долговременной адаптации. В жировой ткани усиливается жиромобилизующий эффект. В печени ингибируется гликолиз и усиливается глико-неогенез. При этом важную роль играют не только такие срочные механизмы регуляции, как аллостерическая или регуляция по принципу "фосфорилирование — дефосфорилирование", но и индукция синтеза ферментов или, напротив, их супрессия. Первый механизм имеет отношение, например, к ферментам гликонеогенеза, второй — к ключевым ферментам гликолиза. В печени усиливается синтез липопротеидов очень низкой плотности. В данном случае на принятие решения влияет информация, извлекаемая из элементов памяти (генофонда). Так формируется структурный след адаптации. Итак, в принятии решения отражается степень выраженности адаптационных изменений, их количественная, а не только качественная сторона.

Обстановочная афферентация — также очень важный элемент афферентного синтеза. Она может внести коррективы в принятие решения. Например, характер питания является мощным фактором, влияющим на все остальные элементы афферентного синтеза. Большое использование углеводов в питании в условиях хронического напряжения изменяет доминирующую мотивацию. Под влиянием углеводов продукция инсулина продолжает оставаться высокой, а это



означает, что скорость гликолиза не будет ингибироваться, как не будет усиливаться и гликонеогенез. Сохранит свою актуальность первая программа. При белково-липидных рационах питания в условиях стресса реализуется вторая программа. Более того, сама белково-липидная диета формирует структурный след, в результате которого ослабевают активность ключевых ферментов гликолиза и усиливается активность ключевых ферментов гликонеогенеза. Это показано нами в условиях эксперимента на крысах: повышается активность липолитических ферментов. Аналогичная ситуация определена нами у аборигенов азиатского Севера, питание которых традиционно белково-липидное. Причем этот тип питания у аборигенов, по-видимому, носит характер антистрессового, так как уровень стероидных гормонов у них, несмотря на экстремальные условия Севера, нормальный. В эксперименте установлено, что хиломикроны, образующиеся в кишечнике при всасывании жира, ингибируют стероидогенез в надпочечниках (Панин, Поляков, 1976). Все это отражается на доминирующей мотивации и принятии решения.

Важную роль в обстановочной афферентации могут играть биологически активные вещества, которые попадают в организм с продуктами питания растительного или животного происхождения, при пользовании средствами народной медицины. Широко известна группа растительных адаптогенов: жень-шень, элеутерококк, родиолин, левзея и др. Они имеют широкий спектр действия, в том числе и на энергетический обмен (способствуют мобилизации углеводов, СЖК и т.д.), обладают гонадотропным эффектом, повышают неспецифическую резистентность организма (Брехман, 1980). Резко усиливают энергетический обмен организма такие фармакологические препараты, как фенамин. Все они действуют на уровне афферентного синтеза, изменяя механизмы как срочной, так и хронической адаптации.

Роль пускового стимула для энергетического гомеостаза выполняет любой чрезвычайный раздражитель (стресс). Под его влиянием формируется определенная доминирующая мотивация. Если в нейродинамических и психофизиологических функциональных системах в процессе афферентного синтеза преимущественно используется личный опыт индивида, то в гомеостатических системах решение принимается на основе исторического опыта, который отражается в структурно-функциональной архитектонике энергетического гомеостаза. По существу, это опыт всего эволюционного пути развития и совершенствования данной функциональной системы.

Прекращение действия чрезвычайного раздражителя также играет роль сигнала для биосистемы. Гомеостаз как функциональная система продолжает существовать, но переходит на иной уровень активности. Снижается концентрация в крови катехоламинов и глюкокортикоидов, повышается содержание инсулина. Изменяется характер доминирующей мотивации, формируется иное решение для запуска другой (прежней) программы. Однако действие чрезвычайного раздражителя оставляет структурный след. В результате индук-

На уровне целостности механизмы, отличные от обратных связей функциональных систем. Принципиально важно, что это противостоит задаче, решаемой в другой.

14 Л.Е.Панин



ции изменяется синтез многих ферментов. Сразу возврат в первоначальное состояние невозможен. Организму требуется какое-то время, чтобы при участии лизосомальных ферментов "стереть" этот структурный след. Если действие чрезвычайного раздражителя многократно повторялось, то структурный след адаптации более выражен. Это качественно иное состояние, и действие острого стресса на фоне хронического приобретает свою специфику. Оно приводит к меньшим сдвигам, так как развивается на другом гомеостатическом уровне. Например, увеличивается количество митохондрий в тканях и мощность всей энергопродуцирующей системы, может возрасти мощность гликолитических ферментов и т.д. Таким образом, принятие решения в гомеостатических системах не носит характера эвристического поиска, оно генетически детерминировано и эволюционно закреплено естественным отбором. Теленомичность в гомеостатических системах имеет эволюционное решение.

Переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный характеризуется не только количественными изменениями в соотношении окисления углеводных и липидных субстратов, но и качественными сдвигами. Это касается прежде всего перестройки дыхательной цепи в митохондриях, где важную роль начинает играть перекисное окисление жирных кислот и других субстратов, сопряженное с фосфорилированием.

Все особенности энергетического обмена в отдельных тканях (органах) очень строго координируются на уровне целостного организма. Достижение единой цели — образование необходимого количества АТФ — в разных тканях решается по-разному. Энергетический гомеостаз работает как сложная кооперативная система. Например, при физической нагрузке активность липопротеиновой липазы активируется в мышечных тканях и одновременно ингибируется в жировой ткани. В результате такого кооперативного эффекта создаются оптимальные условия для усиления жиромобилизующего эффекта и транспорта СЖК в мышцы. Печень в условиях напряжения организма (стресса) начинает обеспечивать углеводами нервную ткань и эритроциты за счет усиления гликогеногенеза и одновременно липидами мышцы за счет усиления синтеза ЛПОНП, т.е. работает на первую и вторую программы. Интересно, что в первом случае требуется подавление гликолиза, во втором, напротив, усиление его для синтеза триглицеридов. Экспериментальные исследования показали, что это противоречие преодолевается в связи с тем, что одна задача решается в одной субпопуляции гепатоцитов, другая — в другой.

На уровне целостного организма работают иные интегративные механизмы, отличные от клеточных. Особенно большое число прямых и обратных связей функционирует в сфере нейтроэндокринной регуляции. Принципиально важны эндокринно-метаболические взаимоотношения. Нами показано, что глюкокортикоиды повышают в крови содержание ЛПОНП, в равной степени как и синтез апопротеинов. В свою оче-



редь, ЛПОНП по механизму отрицательной обратной связи ингибируют стероидогенез в надпочечниках, приводят к снижению продукции глюкокортикоидов. ЛПОНП – основная транспортная форма эндогенного жира в организме. Как транспортная форма энергетических субстратов липидной природы, ЛПОНП в периферических тканях под влиянием липопротеиновой липазы частично разрушаются с образованием липопротеидов более высоких плотностей, в том числе и ЛПВП. Последние, являясь поставщиком субстрата (холестерина) для стероидных гормонов, усиливают стероидогенез в надпочечниках. Так происходит у крыс, а у крупного рогатого скота источник холестерина для стероидогенеза – ЛПНП. Таким образом, изменение липопротеидного спектра в крови служит акцептором результата действия на уровне целостного организма. Подчеркнем, что это очень важный, но единственный пример обратной афферентации на уровне внутрисистемных и тем более межсистемных взаимодействий. Так работает энергетический гомеостаз, или энергетический обмен.

Концентрация АТФ в клетке поддерживается за счет свободной энергии ( $F$ ) химических соединений, которые постоянно окисляются в процессе работы энергетического гомеостаза. Она определяется соотношением

$$F = E - TS,$$

где  $E$  – энергия системы;  $T$  – абсолютная температура,  $K$ ;  $S$  – энтропия системы.

В условиях стресса, когда углеводных резервов оказывается недостаточно, организм начинает расходовать на энергетические нужды собственные белки. Последние вначале гидролизуются до аминокислот, которые в результате усиления процессов гликонеогенеза трансформируются в углеводы и затем окисляются до  $CO_2$  и  $H_2O$  с образованием АТФ и соответствующего количества тепла. Таким образом, в условиях стресса энтропия биосистемы возрастает. Над ней постоянно висит угроза перехода в равновесное состояние с окружающей средой. Но этому препятствует работа всех гомеостатических систем организма, в том числе и информационного гомеостаза.

Информационный гомеостаз (синонимы – негэнтропийный, структурный гомеостаз). Он поддерживает постоянной степень упорядоченности биосистемы. На это тратятся у гетеротрофов уже готовые достаточно сложные структуры – аминокислоты и энергия АТФ. В результате образуются еще более сложные и более упорядоченные структуры, чем исходные, – белки, из которых в дальнейшем в процессе самосборки формируются различной сложности надмолекулярные структуры. При этом используются также и другие "строительные материалы": витамины, липиды, биоэлементы и т.д. Этот процесс имеет прямое отношение к формообразованию в биологических объектах. Здесь мы имеем в виду количественную



сторону информации, которая и определяет степень упорядоченности биосистемы. Мера упорядоченности — это величина, обратная энтропии:

$$-S = k \cdot \lg (1/D);$$

где  $k$  — постоянная Больцмана, равная  $3,2983 \cdot 10^{-24}$  кал/ $1^\circ\text{C}$ ;  $D$  — количественная мера неупорядоченности атомов в рассматриваемом объекте.

Э. Шредингер называл организм "организацией, поддерживаемой извлечением упорядоченности из окружающей среды" (1972, с. 75). "Таким образом, средство, при помощи которого организм поддерживает себя постоянно на достаточно высоком уровне упорядоченности (равно на достаточно низком уровне энтропии), в действительности состоит в непрерывном извлечении упорядоченности из окружающей его среды" (там же, с. 76). Неравновесные структуры И. Пригожин предложил называть диссипативными в отличие от равновесных структур. Они "являют собой поразительный пример, демонстрирующий способность неравновесности служить источником упорядоченности. Механизм образования диссипативных структур следует четко отличать от механизма формирования равновесных структур, основанного на больцмановском принципе упорядоченности" (Николис, Пригожин, 1979, с. 13).

Системообразующим фактором информационного гомеостаза служит негэнтропия, мера упорядоченности биосистемы (рис. 32). Она всегда стремится к своему максимальному значению, а энтропия, естественно, к минимальному. Однако информационный гомеостаз энтропию биосистемы не измеряет. Он всего лишь следит за появлением поврежденных структур. Обнаружение их в организме свидетельствует об увеличении энтропии биосистемы. Точнее, роль системообразующего фактора информационного гомеостаза играет энтропийно-негэнтропийное отношение, которое организм поддерживает постоянным. Повреждение структур (увеличение энтропии) воспринимается акцептором результата действия. Он формируется из трех типов клеток: макрофага (Мф), фибробласта (Фб) и паренхимной клетки (Пк). Первая клетка, реагирующая на повреждение, — макрофаг. Он специфичен для каждой ткани. Макрофаги фагоцитируют поврежденную ткань, которая подвергается аутолизу во вторичных лизосомах. Фагоцитировавший макрофаг приобретает способность секретировать во внутреннюю среду широкий спектр веществ, обладающих различными свойствами, в первую очередь лизосомальные ферменты. Содержимое лизосом может попадать во внутреннюю среду в тот момент, когда еще открытая вовне, неотпочковавшаяся фагосома конъюгирует с первичной лизосомой. Этот механизм получил название регургитации ("отрыжки"). Сформировавшаяся вторичная лизосома также может открыться во внутреннюю среду и освободиться от своего содержимого. Наконец, содержимое макрофага может попадать во внутреннюю среду при гибели клетки. Это происходит в результате разрыва лизосомальной мембраны и



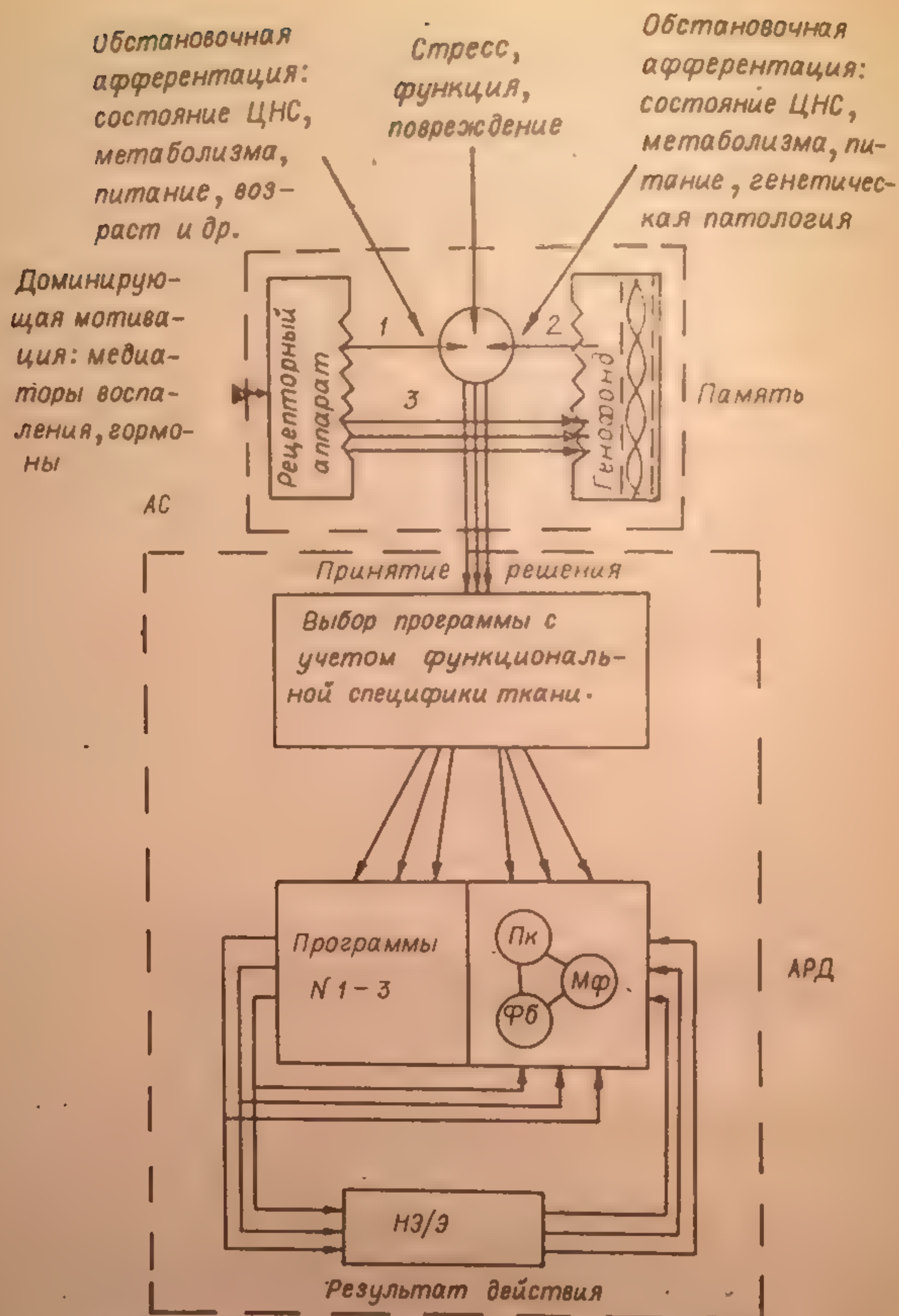


Рис. 32. Информационный гомеостаз как функциональная система. НЗ/Э – негэнтропийно-энтропийные отношения.

вторичного повреждения цитоплазматической мембраны. В данном случае во внутреннюю среду попадает все содержимое цитоплазматического матрикса, а не только лизосомальные ферменты.

Таким образом, в очаг повреждения проникают циклические нуклеотиды, простагландины, кинингенирующие ферменты, компоненты системы комплемента, активатор плазминогена, интерферон, лизоцим, вещества пирогенной природы и многие другие. Секреторную активность макрофагов, по-видимому, стимулируют токсические вещества (некрогормоны), образующиеся при разрушении ткани. Из собственных веществ секрецию макрофагов усиливает цГМФ,



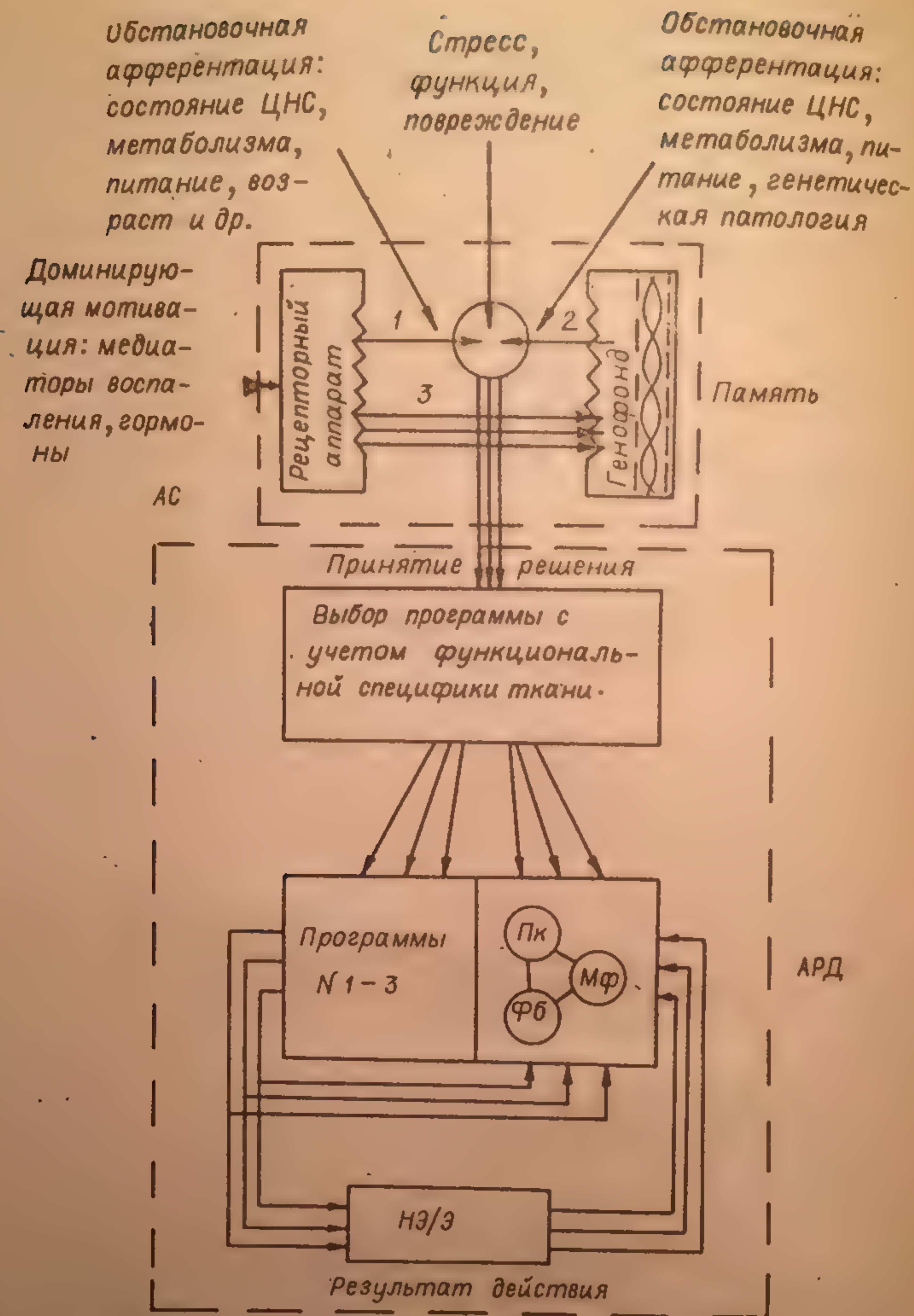


Рис. 32. Информационный гомеостаз как функциональная система. НЭ/Э – негэнтропийно-энтропийные отношения.

вторичного повреждения цитоплазматической мембраны. В данном случае во внутреннюю среду попадает все содержимое цитоплазматического матрикса, а не только лизосомальные ферменты.

Таким образом, в очаг повреждения проникают циклические нуклеотиды, простагландины, кинингенерирующие ферменты, компоненты системы комплемента, активатор плазминогена, интерферон, лизоцим, вещества пирогенной природы и многие другие. Секреторную активность макрофагов, по-видимому, стимулируют токсичес-



содержание которого при фагоцитозе увеличивается. В этот момент в очаге повреждения формируется афферентный синтез. Роль доминирующей мотивации в нем играет совокупность тех активных соединений, которых раньше здесь в свободном виде не было. Это лизосомальные ферменты и многие другие медиаторы воспаления. Под влиянием доминирующей мотивации принимается решение, в результате которого очаг повреждения становится очагом воспаления. На основе принятого решения формируется программа действия.

Под влиянием гистамина, освобождающегося из тучных клеток, повышается проницаемость капилляров. Этому же способствуют кининогеназы макрофагов. При их участии в очаге воспаления образуется полипептид, содержащий 25 аминокислот, обладающий выраженным гипотензивным действием. Он расслабляет гладкую мускулатуру артериол и повышает сосудистую проницаемость. Факторы, усиливающие моноцитопоез в костном мозге, и монокины создают положительный хемотаксис. В очаг воспаления усиливается миграция моноцитов и лимфоцитов. В результате формируется гранулема. Увеличивается приток опсонизирующих веществ, повышающих фагоцитоз в очаге воспаления.

В условиях повышенной сосудистой проницаемости не только из крови вещества переходят в очаг повреждения, но и наоборот. Так, в результате попадания в кровь веществ пирогенной природы, различных токсических соединений усиливается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Постепенно в воспалительный очаг проникают глюкокортикоиды, катехоламины. Изменяется спектр гормонов и медиаторов, что отражается на доминирующей мотивации. В результате принимается новое решение и формируется новая программа. Теперь она ориентируется на репаративные процессы. Этому способствует, вероятно, увеличение количества цАМФ и липопротеидов высокой плотности. По крайней мере, при репаративной регенерации печени важная роль этих соединений нами показана. Транслокация лизосом к ядру в интактных клетках, очевидно, лежит в основе не только усиления синтеза белка и связанного с ним механизма физиологической регенерации клеток, но и подготовки их к митозу и, следовательно, к пролиферации. Здесь важную роль играет связь макрофаг — паренхимная клетка.

Не менее важна для понимания репаративных процессов другая связь: макрофаг — фибробласт. Макрофаг секретирует фактор, который усиливает положительный хемотаксис, с одной стороны, и пролиферацию фибробластов — с другой. Оба типа клеток обладают способностью секретировать коллагеназу. Фибробласт превращает ее в неактивной форме. Под влиянием плазмينا последняя превращается в активную. Плазмин образуется из плазминогена под влиянием его активатора. Последний секретируется макрофагами вместе с лизосомальными ферментами. Кроме того, макрофаг секретирует несколько типов гликозидаз, которые расщепляют фибронектин — гликопептид, обеспечивающий сцепление клеток друг с дру-



гом. Под действием всех этих ферментов паренхимная клетка освобождается от контактного торможения и может вступать в митотический цикл. Таким образом, здесь проявляется взаимодействие всех трех типов клеток, которые формируют акцептор результата действия.

Без макрофагов в очаге воспаления активно не развиваются фибропластические процессы. Это, вероятно, связано с тем, что макрофаги секретируют фиброгенный фактор, усиливающий синтез коллагена. Этому также способствуют, по-видимому, низкомолекулярные продукты распада самого коллагена. Таким образом, макрофаги контролируют как синтез, так и распад коллагена. Можно допустить, что оба процесса контролируются разными субпопуляциями клеток, которые сменяют друг друга в очаге воспаления в соответствии с действующей программой. На первом этапе развития воспалительного процесса усиливаются коллагенолитические процессы, на втором — биосинтез коллагена. Но вполне возможно, что в связи с изменением доминирующей мотивации меняется программа действия той же самой популяции клеток, что и приводит к формированию рубца. Интересно, что при избыточном образовании коллагена в рубцовой ткани макрофаги вновь начинают выделять коллагенолитические ферменты и количество структурной информации, определяющей степень упорядоченности биосистемы, восстанавливается. Так работает информационный гомеостаз.

Программы действия этого гомеостаза могут быть разные: 1) физиологическая регенерация клеток, 2) репаративная регенерация тканей, 3) заместительная регенерация, или склероз. Можно также говорить о некоторых вариантах этих программ, которые в сущности ничего не меняют. Выбор программы зависит от особенностей доминирующей мотивации, специфики ткани и других причин. Например, репаративная регенерация активно протекает в системе крови за счет камбиальных элементов костного мозга, в печени — за счет пролиферации здоровых клеток. Однако в таких тканях, как нервная и мышечная, предпочтительнее формируется рубец. Чаще всего реализуется промежуточный вариант. В динамике регенерации в зависимости от изменения доминирующей мотивации, как мы видели, изменяется и характер программы. Связь программы действия с акцептором результата действия осуществляется через гормоны и медиаторы.

Реализация той или иной программы в значительной степени зависит от обстановочной афферентации. Она определяется целым рядом факторов. Например, воспаление может носить характер гипергической, нормергической или анергической реакции. Иллюстрацией гипергической реакции могут служить феномены Артюса и Шварцмана. Они связаны с предварительной сенсibilизацией организма антигеном (лошадиной сывороткой или фильтратом бактериальной культуры). Старческий возраст, состояние пониженного питания, особенно белковая недостаточность, приводят к развитию анергической формы воспаления. Обстановочная афферентация так-



же зависит от состояния обмена веществ. Так, ингибирование гликолиза подавляет активность воспалительного процесса. В условиях азиатского Севера это может быть одной из причин повышения вялотекущих форм воспаления. На реактивность клеток — эффекторов воспаления, вероятно, оказывает влияние увеличение в крови липидных фракций и т.д. На ход регенераторного процесса действует состояние центральной нервной системы, крово- и лимфообращения и др. Интересно, что макрофаги усиливают пролиферацию эндотелиальных клеток и регенерацию капилляров. Природа этого явления требует самого тщательного изучения.

Инструментом для реализации всех программ, с которыми связан информационный гомеостаз, служат такие "типовые" процессы, как биосинтез белка (его индукция или супрессия), самосборка макромолекул, митоз, воспаление и т.д. Это нормальные физиологические процессы, важнейшее приобретение эволюции. Однако исторически ситуация сложилась таким образом, что воспаление стало предметом изучения патологов, и они отнесли его к патологии. Однако по своей природе воспаление, так же как и биосинтез белка, — физиологический процесс. Патологией здесь является только одно — отклонение от гомеостаза, увеличение энтропии биосистемы, но сам инструмент восстановления сугубо физиологический.

Для информационного (структурного) гомеостаза роль пусковой афферентации играет как повреждение, так и сама функция, влияющая на принятие решения и выбор программы действия. В этом примере, как нигде более, отражается тезис "структура и функция едины". Это очень хорошо проявляется в физиологической регенерации клеток и межклеточных структур (первая программа). Примером может служить регенерация костной ткани. В процессе остеосинтеза, когда костные отломки не несут на себе типичной функциональной нагрузки, пространственная ориентация вновь образованных пластинок носит в значительной степени случайный характер. В дальнейшем идет перестройка костных структур под влиянием статических нагрузок. Действие механических нагрузок, остеокластов (макрофагов костной ткани) и остеобластов (производных клеток надкостницы) приводит к рассасыванию старых и формированию новых костных структур, ориентированных по линиям напряжения. Образуется в высшей степени упорядоченная структура, наиболее приспособленная к выполнению своей функции.

"Изучение архитектоники нормальных костей и тех же костей, заживших после перелома и соответствующим образом функционировавших, показало почти математически точные соотношения между новообразованными костными структурами, с одной стороны, и весом тела, движениями его членов — с другой. Таким образом, ремоделирование кости является механоморфозом" (Давыдовский, 1969, с. 455). Механоморфоз по своему клеточному представительству несомненно более простой процесс, чем воспаление, но в принципе он ничем не отличается от описанного, характеризующего работу информационного гомеостаза. Это один из примеров (наи-



более наглядный) того, как в организме формируются упорядоченные структуры. Акцептор результата действия здесь — макрофаг. Фагоцитируя минеральные и органические элементы кости, он секретирует лизосомальные ферменты и медиаторы костеобразования. Это формирует определенную доминирующую мотивацию в области повышенного функционального напряжения кости. Доминирующая мотивация рецептируется системой остеобластов, миграция которых в "очаг напряжения" возрастает. Последние вместе с фибробластами принимают участие в синтезе коллагена и формировании кости.

Еще один пример, в котором функция выполняет роль пусковой афферентации, — функциональная гипертрофия и гиперплазия клеток (вариант первой программы). Она тесно связана с формированием структурного следа адаптации. Механизм его мы уже рассматривали. Здесь же отметим, что под влиянием нагрузки формируются новые дополнительные структуры в ответ на запрос функции. В печени это приводит к возрастанию полиплоидии, повышению митотической активности клеток, в сердце и мышцах — к увеличению массы ткани (гипертрофия). Функциональная активность мозга способствует формированию новых, дополнительных связей (обучение). Все это увеличивает количество структурной информации, степень упорядоченности биосистемы. Мы говорим, что функциональная система и организм в целом переходят на новый уровень гомеостаза. Однако, если вновь образованные структуры перестают функционировать, постепенно стирается структурный след адаптации и восстанавливается прежнее негэнтропийно-энтропийное отношение.

**Антигено — структурный гомеостаз.** Если предыдущая функциональная система в организме контролирует количество структурной информации, то данная система — ее качество, структурную специфичность. Последняя проявляет себя в иммунологической толерантности. Даже при пересадке ткани от одного индивида к другому (если это не однояйцевые близнецы) развивается иммунологический конфликт и ткань отторгается. На что же реагирует иммунная система? На антиген. Антигены — это вещества, которые несут на себе признаки генетически чужеродной информации, получающей отражение, прежде всего, в изменении первичной структуры белковой молекулы. Однако иммунная система контролирует изменение не первичной, а вторичной и, вероятно, третичной структуры белков. Как показали исследования последних лет, антитела взаимодействуют не с любым участком чужеродной молекулы, а только с антигенной детерминантой (эпитопом). Последняя связана с наличием на поверхности полимерной молекулы группы атомов, образующей "надмолекулярную" структуру характерной формы. Роль такой надмолекулярной структуры могут играть и другие низкомолекулярные соединения, которые взаимодействуют с поверхностью макромолекулы. К ним можно отнести низкомолекулярные пептиды, углеводы, липиды и т.д. Они получили название гап-тенов. Исследования с искусственными антигенами показали, что



функцию гаптена может выполнять любое низкомолекулярное соединение, "пришитое" к молекуле полиэлектролита, например тринитрофенильная группировка, присоединенная к молекуле поли-4-винилпиридина (Петров, Хаитов, 1978, 1979), и др., т.е. полимерные структуры, синтезированные в лаборатории, с которыми организм раньше никогда не встречался. Для успешного взаимодействия антигена с антителом необходимо соблюдение принципиально важного условия: структурного соответствия одного другому. Таким образом, в иммунной системе широко используется тот же принцип, что и в ферментативном катализе, — комплементарность. Естественно, что степень структурного соответствия может варьировать в широком диапазоне, так же как и в ферментативном катализе, где наблюдается высокая субстратная специфичность и низкая или, лучше сказать, широкая.

Антигенная детерминанта может формироваться и на собственных белках и других полимерных структурах при изменении их конформационных свойств. На основе интактных фенокопий могут образовываться различные структуры, часть из которых будет характеризоваться свойствами антигенов, точнее, аутоантигенов. Первичная структура этих молекул останется прежней. Такие изменения, включая и разрыв первичной структуры, постоянно происходят в любом организме, но особенно широкие масштабы они принимают под влиянием чрезвычайных раздражителей: солей тяжелых металлов, высоких и низких температур, кислот и оснований, ионизирующей радиации и т.д., — всего, что может вызвать денатурацию и изменение конформационных свойств макромолекул. Собственные интактные фенокопии свойствами антигенов не обладают. Это связано с тем, что на ранних этапах онтогенеза к ним формируется иммунологическая толерантность. Ее механизмы до сих пор неясны. Таким образом, в процессе онтогенеза формирующаяся иммунная система учится отличать "свое" от "чужого".

В организме всегда присутствует какое-то количество чужеродного материала. Это персистирующие бактерии, вирусы, продукты неполного переваривания, образующиеся в кишечнике, наконец, аутоантигены, образующиеся на основе конформационных изменений интактных фенокопий. Последние, как правило, не обладают признаками генетически чужеродной информации. Собственные активно работающие макромолекулы и надмолекулярные системы, сохранившие свою первичную, вторичную и третичную структуру, свойствами антигена не обладают. Таким образом, роль системобразующего фактора антигено-структурного гомеостаза играет соотношение "свое" / "чужое". В обычных, ординарных условиях ему соответствует определенный исходный уровень иммунологической активности. В условиях стресса, специфического или неспецифического для иммунной системы, количество антигенных структур возрастает. Это служит дополнительным сигналом для повышения соответствующей активности.

Функцию акцептора результата действия выполняет система



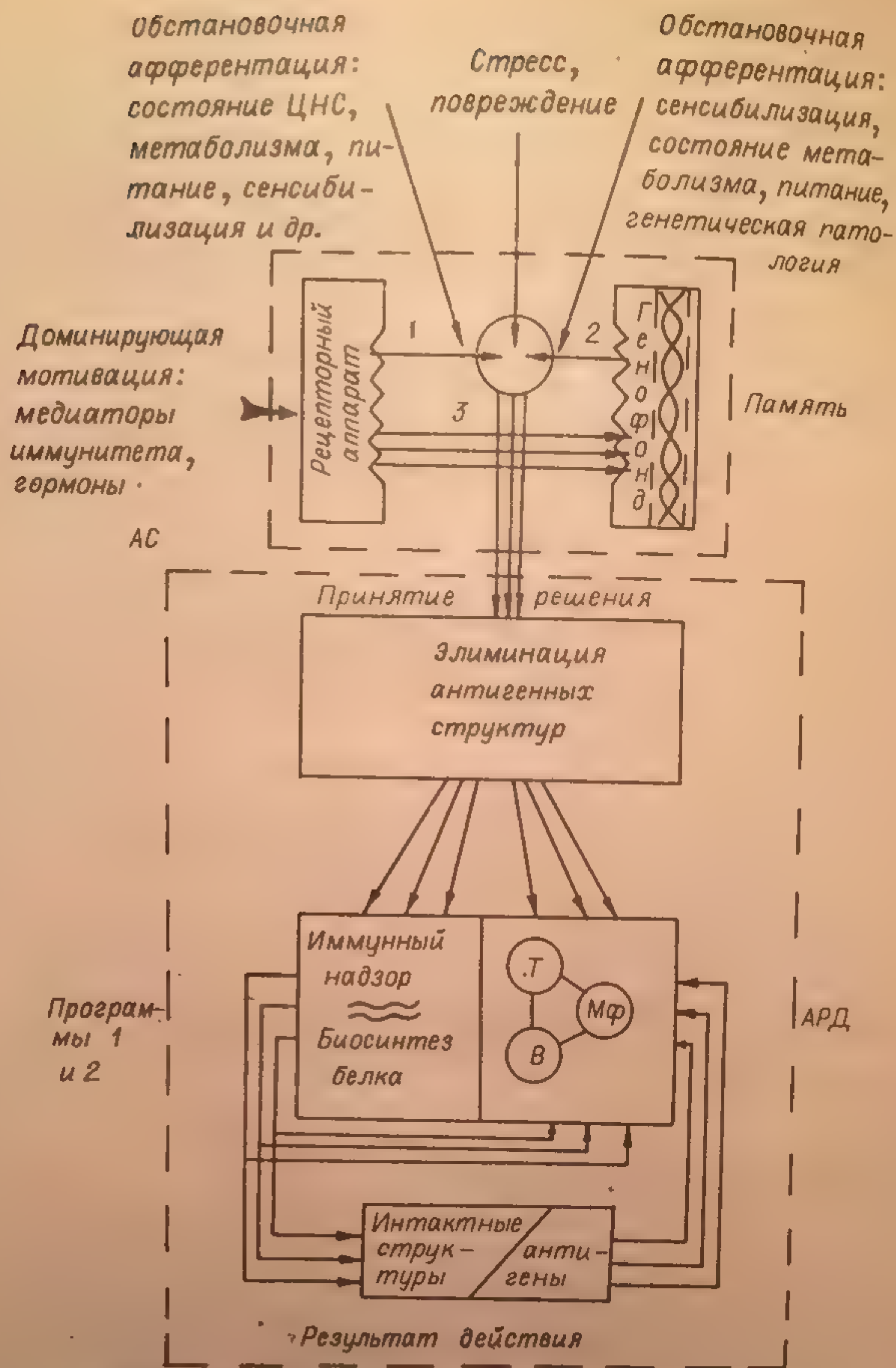


Рис. 33. Антигено-структурный гомеостаз как функциональная система.

клеток, включающая макрофаг, Т- и В- лимфоциты (рис. 33). Макрофаг активно поглощает чужеродный материал, различные опсонизированные структуры, которые во вторичных лизосомах подвергаются полному или частичному гидролизу. В последнем случае оставшаяся антигенная детерминанта "всплывает" на поверхность макрофага в высоко иммуногенной форме. Такие макрофаги чаще всего относятся к дендритным ретикулярным клеткам, связанным с первичными фолликулами лимфатических узлов, селезенки и других



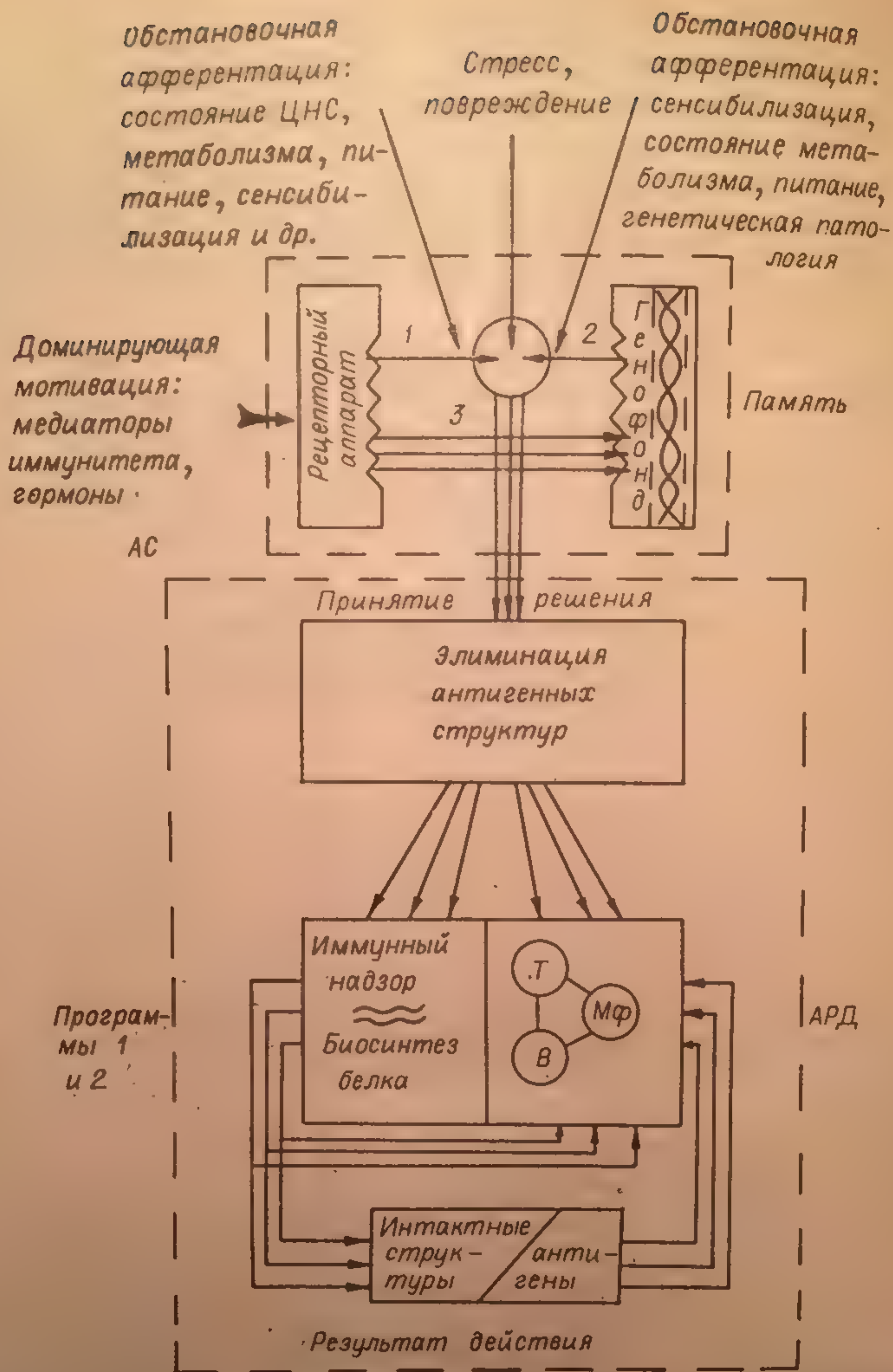


Рис. 33. Антигено-структурный гомеостаз как функциональная система.

клеток, включающая макрофаг, Т- и В- лимфоциты (рис. 33). Макрофаг активно поглощает чужеродный материал, различные опсонизированные структуры, которые во вторичных лизосомах подвергаются полному или частичному гидролизу. В последнем случае оставшаяся антигенная детерминанта "всплывает" на поверхность макрофага в высоко иммуногенной форме. Такие макрофаги чаще всего относятся к дендритным ретикулярным клеткам, связанным с



лимфоидных тканей. Незавершенный фагоцитоз приводит к усилению секреции в окружающую среду лизосомальных ферментов и других медиаторов воспаления и иммунитета. Таким образом, в начальную фазу развития иммунного ответа последний сближается с механизмами воспаления. Среди медиаторов иммунитета макрофагами выделяется лимфоцитстимулирующий фактор. Вместе с тем Т-лимфоцит, обнаруживший чужеродную структуру (клетку-мишень), выделяет фактор, подавляющий миграцию макрофагов. Между макрофагом и сенсibilизированным Т-лимфоцитом складываются взаимоотношения, основанные на принципе взаимосодействия, как и положено в любой функциональной системе.

Макрофаги вырабатывают также компоненты системы комплемента: С1, С2, С4 и др. Среди лизосомальных протеаз макрофаги выделяют С3-конвертазу. Активированный фермент расщепляет С3-компонент комплемента с образованием С3а- и С3b-фрагментов комплемента. Первый продукт приводит к разрушению макрофага, второй лишь усиливает секрецию лизосомальных ферментов ( $\beta$ -галактозидазы,  $\beta$ -глюкуронидазы и др.), т.е. развивается самоподдерживающийся процесс. Появившиеся во внутренней среде организма различные медиаторы иммунитета (и воспаления) формируют в акцепторе результата действия новую доминирующую мотивацию. Медиаторы, рецептируясь системой прекурсов и комитированных клеток костного мозга, тимуса, лимфатических узлов и др. лимфоидных органов, влияют на принятие решения. Одновременно выбирается программа действия и формируется модель ожидаемого результата. Последняя опирается на взаимодействие трех типов клеток (макрофага, Т- и В-лимфоцита), определяющих структуру акцептора результата действия. Модель ожидаемого результата в двух предыдущих функциональных системах (энергетическом и информационном гомеостазе) также формируется на основе акцептора результата действия.

Выделяя в окружающую среду компоненты комплемента, лизоцим, интерфероны, пирогены и т.д., макрофаги принимают участие в образовании срочных гуморальных механизмов иммунологической защиты. Несколько позднее возросшая продукция глюкокортикоидов изменяет доминирующую мотивацию. Принимается новое решение и вносятся коррективы в программу действия. На этом этапе развития иммунологического ответа ведущими признаками являются титмолиз, лимфолиз и плазмолиз. Дифференцированные клеточные формы - структурный след адаптации к прошлым воздействиям - стимулы - структурный след адаптации к прошлым воздействиям - стимулы - структурный след адаптации к прошлым воздействиям - стимулы - попадают во внутреннюю среду в большом количестве. Все это создает благоприятные условия для пролиферации иммунокомпетентных клеток. "Антиген способен стимулировать только те клетки, которые уже находятся в фазе подготовки к пролиферации и синтезируют ДНК" (Бернет, 1971, с. 155).

Макрофаги также выделяют факторы, способствующие пролиферации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток. К ним от-



носятся митогенный белок, вызывающий пролиферацию тимоцитов и в меньшей степени периферических Т-лимфоцитов, фактор, потенцирующий митогенное действие антигенов на периферические Т-клетки, фактор, усиливающий дифференцировку тимоцитов. Последний изменяет их рецепторные характеристики: вызывает потерю TL-маркеров и скопление H-2-маркеров на мембранах клеток. Макрофаги синтезируют также фактор, стимулирующий дифференцировку В-клеток, усиливающий экспрессию генов, вырабатывающих мембранные маркеры. Основные этапы развития иммунокомпетентных клеток из полипотентной стволовой клетки костного мозга представлены на рис. 34.

С тимусом связана Т-система иммунитета. От него зависят трансплантационный и противоопухолевый иммунитет, гиперчувствительность замедленного типа и все реакции, в которых принимает участие сенсibilизированный лимфоцит (Т-киллер). Зрелые формы представлены клетками: Т-хелперы ( $T_H$ ) "помогают" плазматическим клеткам синтезировать антитела. Т-супрессоры ( $T_S$ ) выступают как антагонисты "хелперов", тормозят синтез антител. Т-эффекторы ( $T_E$ ) — прекурсоры сенсibilизированных лимфоцитов. Под влиянием антигена они формируют клон Т-киллеров. Последние выделяют лимфотоксины, подавляющие митозы и способствующие разрушению клетки (киллерный эффект). В тимусе вырабатывается ряд гормонов. Один из них — тимозин — усиливает созревание Т-лимфоцитов из малодифференцированных прекурсоров, увеличивает количество Т-клеток и их киллерную функцию. Его аналог — препарат АФТ-6, выделенный группой ученых 2-го Московского медицинского института под общим руководством академика АМН

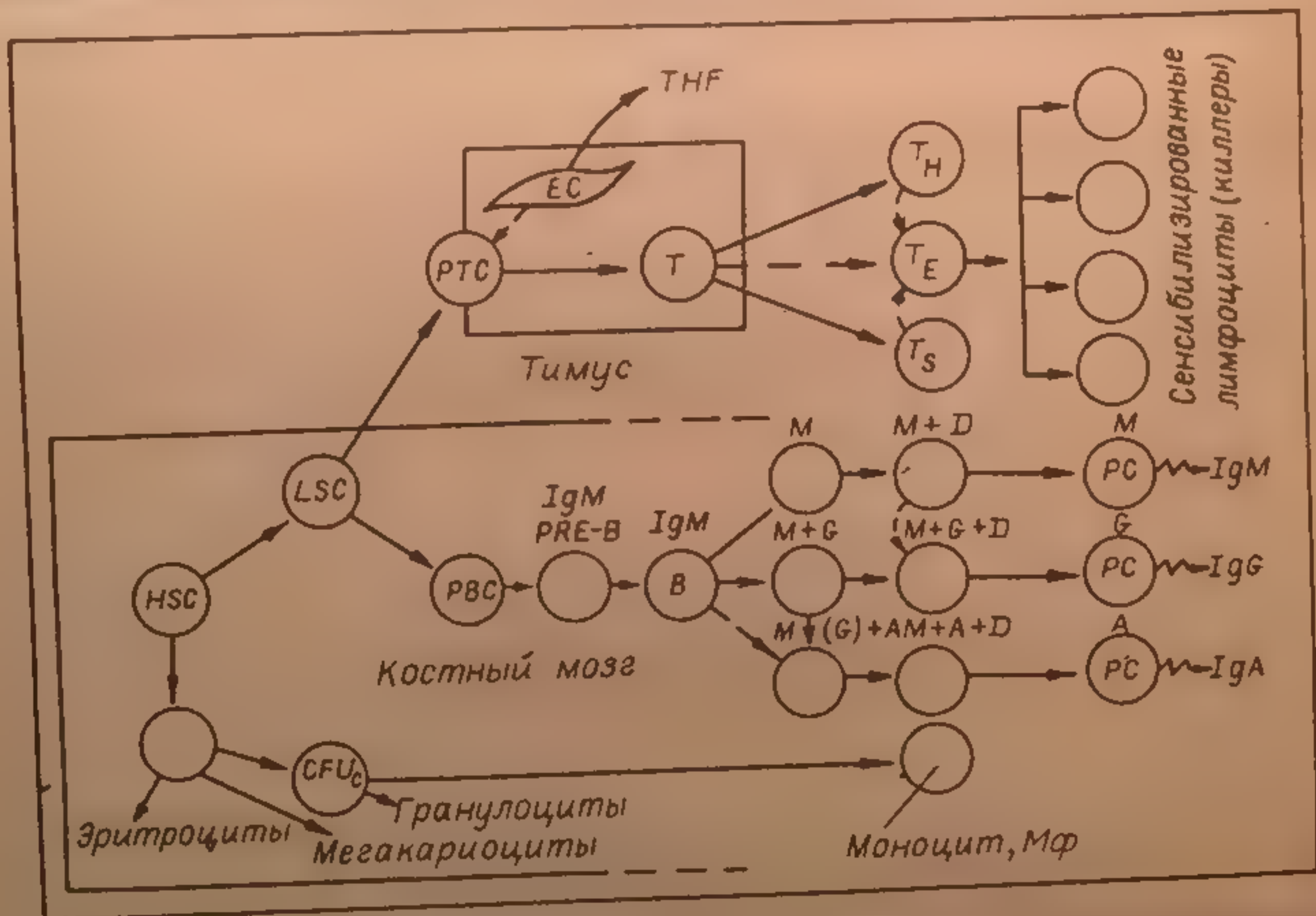


Рис. 34. Схема дифференцировки полипотентной стволовой клетки.



мембранные маркеры. Основные этапы развития иммунокомпетентных клеток из полипотентной стволовой клетки костного мозга представлены на рис. 34.

С тимусом связана Т-система иммунитета. От него зависят трансплантационный и противоопухолевый иммунитет, гиперчувствительность замедленного типа и все реакции, в которых принимает участие сенсibilизированный лимфоцит (Т-киллер). Зрелые формы представлены клетками: Т-хелперы ( $T_H$ ) "помогают" плазматическим клеткам синтезировать антитела. Т-супрессоры ( $T_S$ ) выступают как антагонисты "хелперов", тормозят синтез антител. Т-эффекторы ( $T_E$ ) - прекурсоры сенсibilизированных лимфоцитов. Под влиянием антигена они формируют клон Т-киллеров. Последние выделяют лимфотоксины, подавляющие митозы и способствующие разрушению клетки (киллерный эффект). В тимусе вырабатывается ряд гормонов. Один из них - тимозин - усиливает созревание Т-лимфоцитов из малодифференцированных прекурсоров, увеличивает количество Т-клеток и их киллерную функцию. Его аналог-препарат АФТ-6, выделенный группой ученых 2-го Московского медицинского института под общим руководством академика АМН

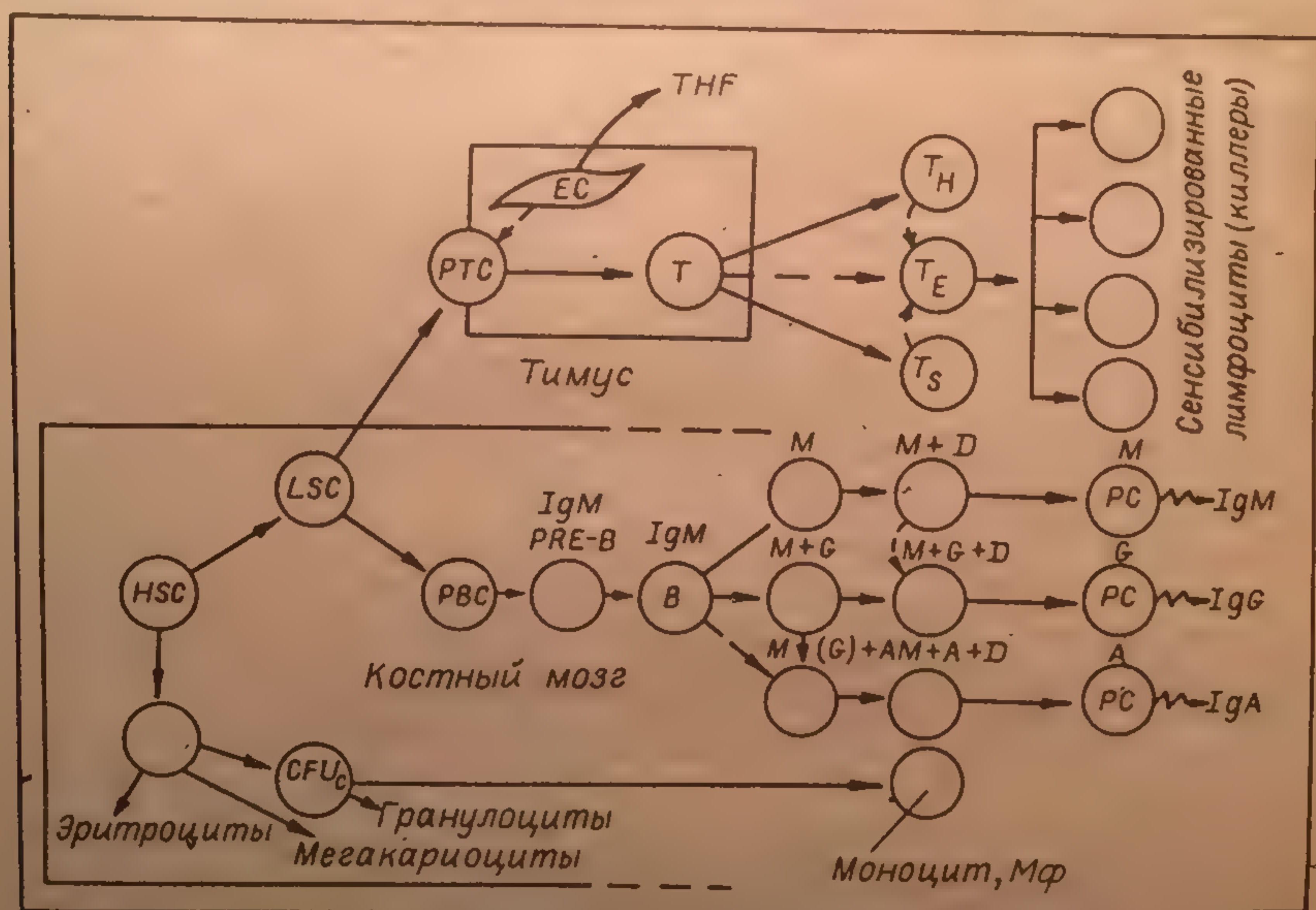


Рис. 34. Схема дифференцировки полипотентной стволовой клетки.



СССР Ю.М. Лопухина, обладает более выраженным действием, чем тимозин. По-видимому, этот препарат способен также усиливать миграцию коммитированных клеток костного мозга в кровь. Оба препарата представляют собой смесь активных соединений, а не одно действующее начало. Природа тимусных гормонов требует дальнейшего изучения.

В-лимфоциты образуются из коммитированных предшественников в костном мозге, откуда они мигрируют в органы лимфоидной ткани (лимфатические узлы, селезенку). Эти клетки уже содержат на поверхности клеточной мембраны рецепторы IgM. На их основе формируются три типа клеток, содержащих на поверхности соответствующие иммуноглобулиновые рецепторы M + D, M + G + D и M + A + D типов. Из них в дальнейшем образуются плазматические клетки, синтезирующие антитела также трех типов: IgM, IgG и IgA. Антитела типа IgM характеризуются меньшей специфичностью, более широким спектром действия. Их синтез возрастает в первую очередь в ответ на действие антигена. Затем усиливается синтез антител типа IgG. Это более специфический тип. При увеличении продукции IgG синтез IgM подавляется практически полностью. Антитела типа IgA служат основой местного иммунитета. Они синтезируются лимфоидной тканью, связанной с железами внешней секреции и со слизистыми оболочками. В результате контакта с антигеном на поверхности слизистых оболочек коммитированный к синтезу IgA В-лимфоцит мигрирует в кровь, где пролиферирует и трансформируется в плазмобласты. Последние заселяют подэпителиальные лимфоидные органы слизистых оболочек всего организма, но преимущественно там, где отмечался контакт с антигеном. Цепи иммуноглобулина А синтезируются в соответствующих плазматических клетках, а компонент S, стабилизирующий эти цепи, — в эпителиальных клетках желез. Иммуноглобулины А встречаются в слюне, в секрете околоушных и подчелюстных желез, пищеварительном соке, молозиве и т.д.

Согласно клонально-селекционной теории "исходным является постулат, что в результате некоего случайного процесса возникает бесчисленное разнообразие генетических детерминант, определяющих иммунологическую специфичность" (Бернет, 1971, с. 105). Использование селективного подхода для объяснения механизма образования антител связано с именем Ерне. В 1955 г. он, изучая образование антител к бактериофагу, обнаружил в нормальной сыворотке небольшое количество антител необычного типа (цит. Бернет, 1971, с. 18). Сегодня мы знаем, что в нормальной сыворотке в следовых количествах можно обнаружить антитела к любому антигену. В свете этих данных цель иммунного надзора при контакте с антигеном — отклонировать прекурсоры, имеющие на своей поверхности соответствующую генетическую детерминанту.

Однако клонирование — это уже финал селекции. А начинается она с того, что под влиянием стероидных гормонов, продукция которых в условиях стресса повышается, осуществляется лизис диф-



ференцированных старых клеток: Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток. Клонирование же идет после этого из малодифференцированных предшественников. Теперь антигенные детерминанты действуют в организме как гормоны. Находясь на поверхности макрофага, они контактируют с иммунорецепторами отклонированных клеток (иммуноцитов), усиливая экспрессию соответствующих генов и, следовательно, синтез антител. Таким образом, в результате афферентного синтеза из генофонда иммунной системы, ее памяти извлекается необходимая информация для синтеза антител и вся программа дополняется еще одним очень важным механизмом. Комплекс антиген - антитело может быть фагоцитирован макрофагом и подвергнут полному распаду, или антигенная детерминанта вновь появится на поверхности макрофага и окажет свой стимулирующий эффект. Вероятно, важную роль в удалении комплексов антиген - антитело из организма играют лейкоциты (микрофаги). Фагоцитируя, они выносят неразрушенные структуры на поверхность слизистых покровов, например в кишечник, откуда последние удаляются с экскретами во внешнюю среду.

Появление антигенов в организме с признаками генетически чужеродной информации - это эпизод, хотя и не очень редкий. Повседневная же работа системы иммунного надзора, вероятно, связана с элиминацией, выбраковкой дефектных фенокопий, так что в результате работы мощного аппарата биосинтеза белка нарабатываются и функционируют только интактные структуры (белки). В этом смысле роль системы иммунного надзора трудно переоценить, так как она повышает точность и надежность работы всех функциональных систем организма, всех его звеньев. Это своеобразный отдел технического контроля всей продукции, всех производственных цехов. Важное значение иммунитет приобретает и с эволюционных позиций: он борется за сохранение полезной информации, приобретенной эволюцией за свою историю. Результат соматических мутаций также выбраковывается иммунной системой, а аутоиммунный конфликт становится инструментом естественного отбора.

Для антигено-структурного гомеостаза необходимо выделить факторы, играющие роль обстановочной афферентации. Это характер питания, изменение метаболизма, состояние сенсibilизации организма и многие другие моменты. Пути их влияния на иммунитет рассмотрены выше. Роль пусковой афферентации в антигено-структурном гомеостазе играют стресс, повреждение ткани, словом - все то, что приводит к появлению в организме структур с антигенными свойствами. Сегодня, когда человек сталкивается с огромным числом новых химических соединений на производстве и в быту, попадающих в организм, иммунитет начинает выполнять еще одну важную функцию, где он, вероятно, работает в кооперации с системой детоксикации, локализованной в эндоплазматическом ретикулулуме. Химические соединения, окисляясь монооксигеназами ЭПР, приобретают свойства гаптенa и, взаимодействуя с цитоплазматическими белками, становятся антигенами. Элиминация их из организма продолжается по известному механизму.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях стресса резистентность организма достигается в результате работы множества функциональных систем. Они имеют свои особенности на разных уровнях организации биосистемы, но в организме действуют как единый слаженный механизм. В зависимости от специфики стресса системы функционируют в разных сочетаниях, определяя особенности состояния и поведения организма. Четыре типа функциональных систем (морфофункциональные, гомеостатические, нейродинамические и психофизиологические), которые мы выделяем, несмотря на общие принципы организации, принципиально различаются. Они связаны с дифференциацией целей этих систем, с характеристикой системообразующего фактора и, следовательно, с особенностями механизма, с помощью которого эти цели достигаются. Если для нейродинамических функциональных систем целью служит внешний результат (реализуется через сложные поведенческие акты), то в гомеостатических системах цель — сохранить постоянство жизненно важных показателей внутренней среды и организма в целом. Под влиянием факторов внешней среды организм может перейти на новый уровень гомеостаза, при этом может измениться область допустимых колебаний системообразующего фактора.

Гомеостатические системы поддерживают постоянство pH крови, концентрацию электролитов, белка, температуру тела и т.д. Все они выполняют очень важные функции, но энергетический, информационный и антигено-структурный гомеостаз имеют истинно фундаментальное значение. Обмениваясь энергией, массой и информацией с окружающей средой и другими биосистемами, отдельные индивиды (организмы) определяют устойчивость своего поведения в течение всей жизни (онтогенеза). Резистентность организма в условиях длительного напряжения зависит прежде всего от работы этих гомеостатических систем. Связь последних с окружающей средой, определяющая устойчивость поведения биосистемы во времени, зависит от работы таких морфофункциональных систем, как дыхательная, пищеварительная и мочевыделительная.

При действии на организм чрезвычайных раздражителей адаптационные изменения и мутационные процессы определяют содержание индивидуальной изменчивости организма. Если они приводят к появлению новых признаков, то последние закрепляются в процессе наследственности. В результате естественного отбора утрачиваются вредные и сохраняются полезные признаки. Это составляет существо механизмов адаптации на уровне вида и определяет направление его эволюции. Таким образом, адаптация и генетическая изменчивость на уровне индивида в результате наследственности и естественного отбора трансформируются в адаптацию и изменчивость на уровне вида.



## ЛИТЕРАТУРА

- Агеев А.К. Гистохимия щелочной и кислой фосфатаз человека в норме и патологии. Л.: Медицина, 1969.
- Анохин П.И. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 446 с.
- Антонов В.Д., Владимиров Ю.А., Росселос А.И. Влияние продуктов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот на транспорт ионов через бимолекулярные фосфолипидные мембраны. - Биофизика, 1973, т. 18, вып. 4, с. 668-671.
- Бак З. Химическая передача нервного импульса. М.: Мир, 1977. 116 с.
- Бауэр Э.С. Теоретическая биология. М.-Л.: Изд-во ВИЭМ, 1936. 207 с.
- Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Романец Р.В. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене. М.: Медицина, 1976.
- Бернар К. Курс общей физиологии. Жизненные явления, общие животным и растениям. Спб., 1978, с. 96-97.
- Бернет Ф. Клеточная иммунология. М.: Мир, 1971. 542 с.
- Богомоллов Ю.П., Воронкин А.П., Ковалевская Г.Т. и др. Данные комплексного медико - психологического обследования рабочих г. Норильска. - В кн.: Вопросы психической адаптации. Новосибирск, 1974, с. 51-64.
- Борискин В.В. Жизнь человека в Арктике и Антарктике. Л.: Медицина, 1973.
- Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества. М.: Наука, 1980. 119 с.
- Бржевская О.Н., Неделина О.С., Шекшеев Э.М. и др. Связанные с окислением субстрата и накоплением энергии сигналы ЭПР метаболизирующих митохондрий. - Биофизика, 1967, т. 12, вып. 5, с. 839-844.
- Валицкая Р.И., Шишкин Г.С., Шакалис Д.А. Сравнительное изучение липолитической активности лейкоцитов крови у жителей Магаданской области и Западной Сибири. - В кн.: Материалы 3-й Всесоюзной конференции по адаптации. Т. 1. Новосибирск, 1981, с. 61.



- Васильев Н.В., Коляда Т.И., Бояров В.П. и др. Адаптация и неспецифические механизмы иммунитета. — Физиол. человека, 1978, т. 4, с. 857-864.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972.
- Воробьева Л.М. Регуляция цАМФ метаболического состояния митохондрий. — В кн.: Обмен и регуляторные эффекты моноаминов. Красноярск, 1977, с. 20-25.
- Воскобойников Г.В. Изменение содержания адениловых нуклеотидов в печени и селезенке крыс при голодании и болевом раздражении. — Вопр. мед. хим., 1968, № 2, с. 197-199.
- Воскобойников Г.В. Содержание АТФ и интенсивность ее синтеза (по  $P^{32}$ ) в некоторых тканях облученных крыс. — Вопр. мед. хим., 1970, № 4, с. 343-348.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д., 1977. 120 с.
- Герасимова Е.Н., Перова Н.В., Пасечник В.И. и др. Изменение свойств модельных липидных мембран при взаимодействии с селерогенными и "антиселерогенными" классами липопротеидов с различными физико-химическими характеристиками. — Кардиология, 1980, т. 20, № 8, с. 12-15.
- Голдовский А.М. Анабиоз. Л.: Наука, 1981. 136 с.
- Гончаров Н.П. Гормональная функция коры надпочечников у мака — резус на разных стадиях инфекционного процесса. — Пробл. эндокринолог., 1969, т. 15, с. 102-107.
- Гудвин Б. Временная организация клетки. М.: Мир, 1966. 251 с.
- Гурвич Г.А., Климентова А.А., Кокорин И.Н. Значение плазматической реакции в развитии общего адаптационного синдрома. — В кн.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М.: Медицина, 1963, с. 8-15.
- Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 610 с.
- Дин Р. Процессы распада в клетке. М.: Мир, 1981. 118 с.
- Евгеньева Т.П. Межклеточные взаимодействия и их роль в эволюции. М.: Наука, 1976. 220 с.
- Заварзин А.А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы. М.-Л.: Медгиз, 1941.
- Земсков М.В., Журавлева Н.В., Игнатьева С.А. Стимуляция кровопусканиями антителиогенеза и иммуногенеза. — В кн.: Иммунология, природно-очаговые и кишечные инфекции. М.: Медицина, 1965, с. 3-12.
- Иванов К.П. Биоэнергетика и температурный гомеостаз. Л.: Наука, 1972. 170 с.
- Ильин В.С. Механизмы действия инсулина. — Вестн. АМН СССР, 1969, вып. 8, с. 3-15.
- Ильин В.С., Усатенко М.С. Синтез фосфоэнолпирувата, его регуляция и значение в глюконеогенезе. — Усп. биол. химии, 1965, вып. 7, с. 196-209.



- Казначеев В.П. и др. Кислородный обмен и реакции перекисного окисления липидов у человека при адаптации к условиям Крайнего Севера. – В кн.: Актуальные вопросы адаптации человека в условиях Крайнего Севера и Антарктиды. Новосибирск: Наука, 1976, с. 3–18.
- Касавина Б.С., Сергеев П.В., Чеснокова Н.Б. Влияние гидрокортизона на активность кислых нуклеаз тканей глаза. – Бюл. exper. биол. и мед., 1972, т. 74, с. 47–49.
- Киршенблат Я.Д. Общая эндокринология. М.: Высшая школа, 1971.
- Кокорин И.Н., Леонтьева Л.Д. Адаптационный синдром Селье при инфекции и интоксикации. – В кн.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. М.: Медицина, 1963, с. 15–29.
- Короленко Ц.П. Психофизиология человека в экстремальных условиях. Л.: Медицина, 1978.
- Короленко Ц.П., Бочкарева Н.Л., Соколов В.П. Психофизиологические аспекты адаптации на Крайнем Севере. – В кн.: Тезисы докладов 1У Международного симпозиума по приполярной медицине (Новосибирск, 2–7 октября 1978 г.). Т. 1. Новосибирск, 1978, с. 241.
- Куликов В.Ю., Ляхович В.В. Реакции свободнорадикального окисления липидов и некоторые показатели кислородного обмена. – В кн.: Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина, 1980, с. 60–87.
- Кулинский В.И. Исследования регуляторных эффектов и обмена биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов. – В кн.: Обмен и регуляторные эффекты моноаминов. Красноярск, 1977, с. 7–10.
- Кулинский В.И., Труфанова Л.А. Активирование катехоламинами и циклическим 3', 5' – АМФ НАД-зависимой изоцитрат-дегидрогеназы – лимитирующего фермента цикла Кребса. – Докл. АН СССР, 1975, т. 224, с. 1439–1441.
- Левитов Н.Д. Психическое состояние беспокойства, тревоги. – Вопр. психологии, 1969, № 1, с. 38–45.
- Лейтес С.М., Чжоу-Су. Роль надпочечников и симпатической нервной системы в мобилизации жира при состоянии стресса. – Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, 1963, т. 9, с. 30–35.
- Лозовой В.П., Шергин С.М. Структурно-функциональная организация иммунной системы. Новосибирск: Наука, 1981, 225 с.
- Манойлов С.Е., Вовси Б.А., Полосова Р.Г., Сидорова Н.Д. Влияние каталазы на процессы сопряжения окислительного фосфорилирования и на состояние адениловой системы в печени крыс. – Биохимия, 1966, т. 31, вып. 3, с. 613–618.
- Маянский А.Н. Внутриклеточные белки аллергенноактивного комплекса энтеробактерий. Автореф. докт. дис. Казань, 1976.
- Маянский Д.Н. Естественная резистентность человека на Севере. – В кн.: Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. Новосибирск, 1979, с. 44–56.



- Маянский Д.Н. Клетка Купфера и система моноклеарных фагоцитов. Новосибирск: Наука, 1981, 168 с.
- Маянская Н.Н., Климентьева Т.К., Панин Л.Е. Изменение состояния лизосомального аппарата в сердечной и скелетной мышцах при физической нагрузке разной интенсивности. - В кн.: Тезисы докладов III Всесоюзной конференции по биохимии мышц. М.-Л.: Наука, 1978, с. 98.
- Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. М., 1973. 360 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. М., 1978. 343 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
- Меньшиков В.В., Березин Ф.Б., Большакова Т.Д. и др. Об экскреции с мочой катехоламинов у здоровых людей в условиях Крайнего Северо-Востока СССР. - Лаб. дело, 1977, № 5, с. 539-543.
- Меньшиков В.В., Березин Ф.Б., Большакова Т.Д. и др. Некоторые показатели активности коры надпочечников у практически здоровых людей в условиях Крайнего Северо-Востока СССР. - Лаб. дело, 1978, № 3, с. 287-289.
- Мертвецов Н.П. Множественные формы тирозинаминотрансферазы в клетках печени крыс и их роль в гомеостазе клетки. - Вопр. мед. химии, 1981; № 2, с. 154-166.
- Миронова Д.Д., Сирота Т.В. Участие пироксидазы и опосредованного цитохромоксидазой действия кислорода в процессах образования АТФ. - В кн.: Физика сложных систем и радиационных поражений. М.: Наука, 1977, с. 228-236.
- Мошкин М.П., Дьячков В.А., Постный В.С. Циркадные ритмы при акклиматизации человека в полярных районах. - В кн.: Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. Новосибирск, 1979, с. 32-44.
- Насонов Д.Н., Александров В.Я. Реакции живого вещества на внешние воздействия. М.: Изд-во АМН СССР, 1940.
- Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. Новосибирск: Наука, 1981. 322 с.
- Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. 511 с.
- Новикова Т.В. Наблюдение за развитием некоторых организмов, взятых из илов разных водоемов. - Бюл. МОИП. Отд. биол., 1963, т. 68, с. 131-132.
- Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977.
- Опарин А.И. Возникновение жизни на Земле. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 458 с.
- Панин Л.Е. Влияние АКТГ на развитие гиперхолестеринемии у голодающих кроликов. - Вопр. мед. хим., 1965, № 1, с. 75-81.
- Панин Л.Е. Роль гормонов гипофизо-адреналовой системы и поджелудочной железы в нарушении холестерина обмена при



некоторых экстремальных состояниях. Автореф. докт. дис. М., 1975 а.

Панин Л.Е. Некоторые биохимические аспекты проблемы адаптации. - В кн.: Медико-биологические аспекты процессов адаптации. Новосибирск, 1975б, с. 34-43.

Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978. 190 с.

Панин Л.Е. Принцип системного подхода в изучении адаптационных механизмов. - В кн.: Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. Новосибирск: Наука, 1979, с. 74-85.

Панин Л.Е. Особенности энергетического обмена. - В кн.: Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина, 1980, с. 87-98.

Панин Л.Е. Энергетический гомеостаз как функциональная система. - В кн.: Механизмы адаптации гомеостатических систем при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов. - Новосибирск, 1980, с. 83-87.

Панин Л.Е., Докшина Г.А., Потапова А.И. Роль неспецифических изменений в организме в развитии лучевого поражения. - В кн.: Тезисы докладов научной конференции "Механизмы биологического действия ионизирующих излучений". Львов, 1969, с. 223-224.

Панин Л.Е., Колосова И.Е. Изучение активности ключевых ферментов гликогенолиза в печени и почках крыс при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов. - Бюл. exper. биол. и мед., 1979, т. 87, с. 544-547.

Панин Л.Е., Кузьменко Д.И. Активация митохондриальной АТФазы липопротеидами сыворотки крови. - Библиогр. указатель ВИНТИ, 1979, № 10, б/о 23, 1979-79.

Панин Л.Е., Маянская Н.Н. Влияние субэкстремальных и экстремальных факторов на лизосомы печени. - Бюл. экспериментал. биол. мед., 1977, № 6, с. 678-680.

Панин Л.Е., Нечаев Ю.С., Поляков Л.М. Использование циркадных ритмов для анализа взаимоотношений между содержанием глюкокортикоидов в крови и активностью ключевых ферментов гликогенолиза в печени и почках. - Вопр. мед. химии, 1977, № 2, с. 159-165.

Панин Л.Е., Поляков Л.М. Изучение взаимоотношений между глюкокортикоидной функцией коры надпочечников и липопротеидами сыворотки крови. - Бюл. exper. биол. и мед., 1976, № 10, с. 1202-1204.

Панин Л.Е., Поляков Л.М. Механизм регуляции стероидогенеза в надпочечниках липопротеидами сыворотки крови. - Бюл. exper. биол. и мед., 1979, т. 88, с. 267-269.

Панин Л.Е., Поляков Л.М. Влияние кортизола, адреналина и АКТГ на поглощение и внутриклеточное распределение меченых по белку липопротеидов тканями печени и надпочечников крыс. - Цитология, 1981, т. 23, с. 1247-1257.



- Панин Л.Е., Соколов В.П. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении. Новосибирск: Наука, 1981. 177 с.
- Панин Л.Е., Третьякова Т.А. О механизме переключения организма с "углеводного" типа обмена на "жировой" в процессе адаптации и голодания. – В кн.: Медико-биологические аспекты процессов адаптации. Новосибирск, 1975, с. 144–152.
- Панин Л.Е., Третьякова Т.А. Влияние адреналина, гидрокортизона, инсулина и дибутирил-цАМФ на гликолиз и гликогенолиз в переживающих срезах печени белых крыс. – Бюл. exper. биол. и мед., 1978, № 11, с. 541–544.
- Пегель В.А., Докшина Г.А., Поталова А.И. Влияние инсулина на функциональное состояние некоторых желез внутренней секреции у крыс, облученных на бетатроне 25МЭВ. – Вопр. мед. химии, 1971, № 2, с. 125–128.
- Перцева М.Н., Желудкова З.П. Начальные этапы углеводного обмена скелетных мышц в филогенезе. – В кн.: Ферменты в эволюции животных. Л.: Наука, 1969, с. 85–92.
- Перцовский А.И., Васильева Ю.С. Уровень 17-оксистероидов в крови и выделение их с мочой у больных малыми формами туберкулеза легких. – В кн.: Проблемы туберкулеза. М., 1963, с. 53–56.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М. Синтетические полиэлектролиты и регуляция отдельных этапов иммуногенеза. – В кн.: Иммунология. Т. 7. Регуляторные клетки иммунной системы. М., 1978, с. 223–244.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунный ответ к искусственным антигенам. – Усп. совр. биол., 1979, т. 88, с. 307–321.
- Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. М.: Наука, 1976. 382 с.
- Покровский А.А., Панченко Л.Ф., Шпаков А.А., Ивков Н.Н. Изучение активности ферментов митохондрий печени белых крыс при полном голодании. – Вопр. мед. химии, 1968, т. 15, № 4, с. 421–424.
- Роговин В.В., Пирузян Л.А., Муравьев Р.А. Пероксидазосомы. М.: Наука, 1977. 280 с.
- Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. М., 1969. 182 с.
- Севастьянова В.А. Некоторые показатели липидного обмена при гипериммунизации кроликов вирусами клещевого энцефалита и западного энцефаломиелита лошадей. Автореф. канд. дис. Томск, 1972.
- Сельков Е.Е. Временная организация энергетического метаболизма и клеточные часы. – В кн.: Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. М.: Наука, 1978, с. 15–32.
- Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., Медгиз, 1960. 254 с.



- Селье Г. На уровне целого организма. М., 1972. 121 с.
- Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году. – В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. Киев: Наукова Думка, 1977, с. 27–51.
- Сентаготаи Я., Флерко Б., Меш Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт, 1965. 952 с.
- Сеченов И.М. Избранные произведения. Т. 1. М.: Изд-во АН СССР, 1952. 772 с.
- Соколов В.П., Ковалевская Г.Т. Использование шкал Тейлор и Айзенка для индикации эмоциональных состояний больных гипертонической болезнью. – В кн.: Эмоции и воображения. М., 1975, с. 157–164.
- Сороковая Г.К., Поздняков А.Л. Влияние дефицита аскорбиновой кислоты на активность лизосомальных ферментов в грануляционной ткани экспериментальных ран. – В кн.: Тезисы докладов Международного симпозиума "Структура и функции лизосом". М., 1976, с. 135–136.
- Степанова К.П. О гормональной функции надпочечников при токсикозах у детей. – В кн.: Эндокринные заболевания у детей. М.: Медицина, 1964, с. 88–93.
- Стручков В.И., Григорян А.В., Гостищев В.К. и др. Активность лизосомальных ферментов и заживление ран. – В кн.: Тезисы докладов Международного симпозиума "Структура и функции лизосом". М., 1976, с. 137–138.
- Тарабрина Н.В. Понятие фрустрации, методика ее использования и особенности при неврозах. Автореф. канд. дис. Л., 1971.
- Твердослив В.А., Эль-Карадичи С., Марцеток О.В., Герасимова Е.Н. Липопротеиды плазмы крови – модификаторы ионной проводимости искусственных липидных мембран. – Биофизика, 1980, т. 25, вып. 5, с. 841–847.
- Труфанова Л.В. Исследование механизма активации катехоламинами и циклическим 3', 5' –АМФ НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы печени мыши. – В кн.: Обмен и регуляторные эффекты моноаминов. Красноярск, 1977, с. 11–15.
- Утевский А.М., Расин М.С. Катехоламины и кортикостероиды (молекулярные аспекты взаимоотношений двух основных активных систем). – Усп. совр. биол., 1972, т. 73, с. 323–341.
- Ухтомский А.А. Доминанта. М.: Наука, 1966.
- Фролов В.А. О связи количества лизосом в миокарде с интенсивностью деления митохондрий и коэффициентом их энергетической эффективности (по данным электронной микроскопии). – Бюл. экпер. биол., 1974, т. 77, № 3, с. 106–109.
- Холошина Г.И. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при острых пневмониях. – Клин. мед., 1967, т. 14, с. 110–113.
- Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск: Наука, 1972. 212 с.
- Чалисов М.А., Вольфсон Н.И. О биохимических изменениях в



- крови при эмоциях. - Журн. невропатол. и психиатрии, 1973, т. 6, с. 3-10.
- Шапот В.С., Блинов В.А. Гликонеогенез в животном организме. - Усп. биол. химии, 1975, № 12, с. 196-213.
- Шехтер А.Б., Берченко Г.Н., Николаев А.В. Макрофагально-фибробластическое взаимодействие и его возможная роль в регуляции метаболизма коллагена при заживлении ран. - Бюл. exper. биол. и мед., 1977, № 5, с. 527-630.
- Шейтанов М.П. Использование пищи в качестве фактора, повышающего работоспособность. Автореф. докт. дис. София, 1973.
- Щербаков В.И. Изучение некоторых функциональных свойств и роли купферовских клеток при репаративной регенерации печени. Канд. дис. Новосибирск, 1978.
- Шредингер Э. Что такое жизнь? М.: Атомиздат, 1972. 87 с.
- Эшби У.Р. Введение в кибернетику. М.: ИЛ., 1959. 430 с.
- Эшби У.Р. Конструкция мозга (Происхождение адаптивного поведения). М., 1962. 398 с.
- Andersen S.M., Dischy S.M. Regulation of sterol synthesis in adrenal gland of the rat by both high and low density human plasma lipoproteins. - Biochem. biophys. Res. Commun., 1976, v. 72, N 3, p. 880 - 885.
- Basu S.K., Goldstein S.L., Brown M.S. Characterisation of the low density lipoprotein receptor in membranes prepared from human fibroblasts. - J. biol. Chem., 1978, v. 253, p. 3852 - 3856.
- Baum A. Effect of acute hypoxia on circulation of insulin levels. - J. clin. Endocr., 1969, v. 29, p. 991-994.
- Beattie D.S., Basford R.E. Brain mitochondria. IV. The activation of fatty acids in bovine brain mitochondria. - J. biol. Chem., 1966, v. 241, N6, p. 1412 - 1418.
- Beinert H. Iron - sulfur proteins, the most numerous and most diversified components of the mitochondrial electron transfer system. - Iron and copper proteins, 1976, New York - London, p. 137 - 149.
- Bernauer W., Schmidt L., Ullmann G. Untersuchungen über den Hormongehalt der Nebennieren steroidbehandelter, diphtherietoxinvergifteter Meerschweinchen. - Med. exptl., 1963, Bd 9, S. 191-201.
- Binhammer R.T., Grockerr J.R. Effect of x-irradiation on the pituitary - adrenal axis of the rat. - Rad. Res., 1963, v. 18, p. 429 - 436.
- Blumenstock F., Saba T.M., Weber P., Cho E. Purification and biochemical characterization of a macrophage stimulating  $\alpha$ -2-globulin opsonic protein. - J. Reticuloendothel. Soc., 1976, v. 19, p. 157 - 172.



- Bode Ch., Klingenberg M. Die Veratmung von Fettsäuren in isolierten Mitochondrien. - Biochem. J., 1965, Bd 341, N 3, S. 271 - 299.
- Borkowaki A. S., Levin S., Deleroix C., Mahler A., Verhas V. Blood cholesterol and hydrocortisone production in man: quantitative aspects of the utilisation of circulating cholesterol by the adrenals at rest and under adrenocorticotropin stimulation. - J. Clin. Unvestig., 1967, v. 46, p. 797 - 811.
- Bortz W. M., Lynen F. Elevation of long chain acyl-CoA derivatives in livers of fasted rats. - Biochem J., 1963, v. 339, p. 77 - 83.
- Brand L. A., Muller M. K., Unger C., Soling H. D. In vivo and in vitro interconversions of active and inactive forms of phosphofructokinase of rat liver. - FEBS Letters, 1976, v. 68, N 2, p. 271-274.
- Brown M. S., Goldstein J. L. Receptor-mediated endocytosis: insight from the lipoprotein receptor system. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, p. 3330 - 3337.
- Butcher R. W., Robinson C. A., Hardman J. C., Sutherland E. W. The role of cyclic AMP in hormone action. - Advances Enzyme Regulat., 1968, N 6, p. 357 - 389.
- Cahill G. F., Jr. Starvation in man. - New Engl. J. Med., 1970, v. 282, p. 668 - 675.
- Cannon W. B. The wisdom of the body. N. Y., 1932.
- Catravas G. N., Anker H. S. On the restoration of fatty acid biosynthesis after fasting. - J. Biol. Chem., 1958, v. 232, N 2, p. 669 - 680.
- Crumpton M. I. Protein Antigens: Molecular Bases of Antigenicity and Immunogenicity. - In: The Antigens. V. II/Ed. M. Sela. N.Y.: Academic Press, 1974, p. 1 - 79.
- Das G. D., Pfaffenroth M. J. A further note on the presence of the endogenous macrophages in the developing cerebellum. - Virchows Archiv Pathol. Anat. Physiol., 1976, v. 22, p. 299.
- Davidson W., Andrews J., Ross S. Effect of stress and anxiety on continuous high speed color namig. - J. Exper. Physiol., 1965, v. 52, p. 13-17.
- De Duve C., Pressman B. E., Gianetto R., Wattiaux R., Appelmans F. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue. - Biochem. J., 1955, v. 60, p. 604 - 617.
- De Duve C. An Integrated View of Lysosomes



- Function. - In: Molecular Basis of Biological Degradative Process. N. Y., 1978, p. 25 - 38.
- Deinmann W., Fahimi H.D. The ontogeny of mononuclear phagocytes in fetal rat liver using endogenous peroxidase as marker. - In: Kupffer Cells and Liver Sinus Cells / Eds. E. Wisse, D. L. Knook. Amsterdam, 1977, p. 487 - 495.
- Defronzo R.A., Soman V., Sherwin R.S., Hendler R., Felig P. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding. - J. Clin. Investig., 1978, v. 62, p. 204 - 213.
- De Martinez N.R., Garcia M., Salas M. e.a. Proteins with insulinlike activity isolated from Oyster (*Ostrea edulis* L.) hepatopancreas. - Gen. Comp. Endocrinol., 1973, v. 20, p. 305 - 311.
- Dollard J., Miller N.E. Personality and psychotherapy. N. Y.: Mc Graw - Hill, 1950.
- Dorrington K.J. Properties of the  $F_{\gamma C}$  - receptor on macrophages. - Immunol. Commun., 1976, v. 5, p. 263 - 280.
- Dvorakova L., Herbrychova A., Drahotova Z. Oxidation of shortchain fatty acids by the mitochondria of different types of muscles. - Physiol. Bohemosl., 1970, v. 19, N 1 - 2, p. 37 - 41.
- Eysenk H.J. Anxiety and the normal history of neurosis. - In: Stress and anxiety. V. 1/Eds. Ch. D. Spielberger, J. G. Sarason. N. Y.: etc. John Wiley and Sons, 1975, p. 51.
- Fain J.H., Kovacev V.P., Scow R.O. Effect of growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat. - J. Biol. Chem., 1965, v. 240, N 9, p. 3522 - 3529.
- Falkmer S. Quelques aspects comparatifs des cellules A pancreatiques et du glucagon. - Ann. Endocrinol., 1966, v. 27, Suppl. 3 bis, p. 321 - 330.
- Falkmer S. Insulin production in vertebrates and invertebrates. - Gen. Comp. Endocrinol., 1972, Suppl. 3, p. 184 - 191.
- Falkmer S., Emdin S., Havu N. e.a. Insulin in invertebrates and cyclostomes. - Amer. Zool., 1973, v. 13, p. 625 - 638.
- Faust J.R., Goldstein J.L., Brown M.S. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. - J. Biol. Chem., 1977, v. 252, N 14, p. 4861 - 4871.
- Gallin Y.J., O'Leary W.M., Kaye D. Serum



- concentrations of lipids in rabbits infected with *Escherichia coli* and *staphylococcus aureus*. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1970, v. 133, p. 309 - 313.
- Gann D. S., Egdahl R. H. Responses of adrenal corticosteroid secretion to hypotension and hypovolemia. - *J. Clin. Investig.*, 1965, v. 44, p. 1 - 7.
- Gersch M. Vergleichende Endokrinologie der wirbellosen Tiere. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft, 1964. 48 S.
- Goldstein A. L., Cohen G. H., Thurman G. B. Regulation of immune balance by thymosin: potential role in development of suppressor T-cells. - In: *Immune Reactivity of Lymphocytes, Development, Expression and control*/Ed. M. Feldman, A. Globerson. New York - London, 1976, p. 554 - 563.
- Grabar P. "Self" and "not-self" in immunology. - *Lancet*, 1974, v. 1, p. 1320 - 1322.
- Gray J. A. The neuropsychology of anxiety. - *Br. J. Psychol.*, 1978, v. 69, p. 417.
- Gwynne G. T., Mahaffee D., Brewer H., Gr., Ney R. S. Adrenal cholesterol uptake from plasma lipoproteins: Regulation by corticotropin. - *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, v. 73, p. 4329 - 4333.
- Hamsag-Juret R. Effects de la tuberculinothérapie sur l'excretion urinaire des 17 - hydroxystéroïdes. - *Rheumatologie*, 1964, v. 16, p. 29 - 31.
- Harikumar P., Bhushan B., Warriar S. B. K., Ninjoor V. Alteration in liver lysosomes induced by whole-body x-irradiation of rats. - *Indian J. Biochem. and Biophys.*, 1978, v. 15, p. 189 - 192.
- Hart D. A., Streilein J. S. Stimulation of a subpopulation of hamster lymphoid cells by trypsin and chymotrypsin. - *Exp. Cell Res.*, 1976, v. 102, p. 246-252.
- Havel R. J. Mechanism of hyperlipoproteinemia. - In: *Pharmacological control of lipid metabolism*/Ed. W. Holms, R. Paoletti Kritchevsky D. N. Y., 1972, p. 57 - 70.
- Hebert J., Sadeghee S., Schumacher H. R. e. a. Null cell in peripheral blood of normals and systemic lupus erythematosus. - *Clin. Immunol. and Immunopathol.*, 1976, v. 6, p. 347 - 358.
- Higgins T. J., David J. K. Effect of isoproterenol and aminophylline on cyclic AMP levels of guinea pig macrophages. - *Cell. Immunol.*, 1976, v. 27, p. 280 - 283.
- Ho Ch. H., Pande S. V. On the specificity of the inhibition of adenine nucleotide translocase by long



- chain acyl - coenzyme - A esters. - Biochem. Biophys. Acta, 1974, v. 369, p. 86 - 94.
- Holzer H. Characterization and function of intracellular proteinases and proteinase inhibitors from yeast. - Acta Biol. Med. German., 1977, v. 36, N 11-12, p. 1523 - 1524.
- Huttunen J. K. Adipose tissue lipases and their hormonal regulation. - Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1972, v. 29, N 126, p. 31.
- Huttunen J. K., Steinberg D. S. Activation and phosphorylation of purified adipose tissue hormone sensitive lipase by cyclic AMP dependent protein kinase. - Biochem. Biophys. Acta, 1971, v. 239, N 3, p. 411 - 427.
- Iynedjian P. B., Ballard F. J., Hanson R. W. The regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTF) synthesis in rat kidney cortex. The role of acid - base balance and glucocorticoids. - J. Biol. Chem., 1975, v. 250, p. 5596 - 5603.
- Kotoulas O., Adochi F., Phillips M. Fine structural aspects of the mobilization of hepatic glycogen. Inhibition of glycogen breakdown. - Amer. J. Path., 1971, v. 62, p. 23 - 34.
- Kovanen P. T., Basu S. K., Goldstein J. L., Brown M. S. Low density lipoprotein receptors in bovine adrenal cortex. II. Low density binding to membranes prepared from fresh tissue. - Endocrinol., 1979, v. 104, p. 610 - 616.
- Kho J. C., Fong W. W., Steinberg D. Activation of hormone sensitive lipase from human adipose tissue by cyclic AMP dependent protein kinase. - Biochem. biophys. Res. Commun., 1972, v. 49, N 2, p. 403 - 413.
- Klebanoff S. J., Green W. L. Degradation of thyroid hormones by phagocytosing human leukocytes. - J. Clin. Investig., 1973, v. 52, N 60, p. 180 - 182.
- Krebs H. A. The regulation of the release of ketone bodies by the liver. - Adv. Enzyme Regulat., 1966, v. 4, p. 339 - 354.
- Krebs H. A. The regulation of the release of ketone by the liver. - Adv. Enzyme Regulat., 1967, v. 4, p. 339 - 354.
- Lehninger A. L. A quantitative study of the products of fatty acid oxidation in liver suspensions. - J. Biol. Chem., 1946, v. 164, p. 291 - 306.
- Leibovich S. J., Ross R. A macrophage - dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro. - Amer. J. Pathol., 1976, v. 84, p. 501 - 513.



- Luria A.R., Cholmskay E.D. Disturbance in the regulative role of speech with frontal lobe lesions.- In: The frontal granular cortex and behavior/ Eds. J. M. Warren, K. Akert. N. Y.: McGraw - Hill, 1964, p. 373 - 375.
- Lynen F. Mechanism and biological regulation of fatty acid synthesis. - Progr. in Biochem. Pharmacol., 1967, v. 3, N 2, p. 1 - 31.
- Manganiello V., Vangham M. An effect of insulin on cyclic adenosine 3', 5' monophosphate phosphodiesterase activity in fat cells. - J. Biol. Chem., 1973, v. 248, p. 7164 - 7170.
- Mansour T.E. Studies on heart phosphofructocinase. - J. Biol. Chem., 1965, v. 240, N 5, p. 2165 - 2172.
- Maruyama K., Okazaki J., Kashiwazaki K. e.a. Different appearance of hepatic collagenase and lysosomal enzymes in recovery of experimental hepatic fibrosis. - Biochem. and Exp. Biol., 1978, v. 14, N 3, p. 191 - 201.
- Masoro E.J., Felts J.M. A biochemical mechanism for the depression in hepatic acetate oxidation in fasted, cold - exposed rats. - J. Biol. Chem., 1959, v. 234, N 1, p. 198 - 200.
- Mayers F.A., Felts J.M. Regulation of fat metabolism in the liver. - Nature (Engl.), 1967, v. 215, N 5102, p. 716 - 718.
- Melloni E., Salamino F., Accorsi A. Degradation of rapid liver fructose - 1,6 - bisphosphatase by lysosomal proteinases. - Ital. J. Biochem., 1974, v. 23, p. 412 - 422.
- Mortelli P., Grasselini A. Comportamento di alcune deidrogenasi piridiniche del fegato di ratto a digiuno. - Bol. Soc. Ital. biol. sperim., 1961, v. 37, N 14, p. 689 - 694.
- Moskowitz J., Fain J.H. Stimulation by Growth hormone and dexamethasone of labeled cyclic adenosine 3', 5' - monophosphate accumulation by white fat cells. - J. Biol. Chem., 1970, v. 245, N 5, p. 1101 - 1107.
- Munthe - Kaas A.C., Berg T., Seglen P.O., Seljelid R. Mass isolation and culture of rat Kupffer cells. - Exp. Cell. Res., 1975, v. 99, p. 146 - 154.
- Nauta W.J.H. Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. - In: The frontal granular cortex and behavior/ Eds. J. M. Warren, K. Akert. N. Y.: McGraw - Hill, 1964, p. 397 - 409.
- Neurath H., Walsh K.A., Gertler A. Initiation



- of physiological function by limited proteolysis.- In: Metabolic Interconversion of Enzymes. Berlin - New York, 1974, p. 301 - 312.
- Nicole J.M., Rac R.M., Buchett W.R. The effect of corticosteroids on the response of the isolated artery to noradrenaline.- *Bibl. anat.*, 1973, N 2, p. 410 - 413.
- Novikoff A.B. The concept of integrative levels and biology.- *Science*, 1945, v. 101, p. 563.
- Oehl S., Schaefer U.W., Roecker W.R. e.a. Human peripheral blood null-lymphocytes, a highly enriched pool for granulocyte stem cell (SEU-S).- *Immunol. Forsch.*, 1977, v. 152, p. 423-430.
- Ose L., Ose T., Notum K.R., Berg T. Uptake and degradation of  $^{125}\text{I}$ -labelled high density lipoproteins rat liver cells in vivo and in vitro.- *Biochem. biophys. Acta*, 1979, v. 574, N 3, p. 521-536.
- Pande S.V., Blanchaer N.C. Reversible inhibition of mitochondrial adenosine diphosphate phosphorylation by long chain acyl coenzyme A esters.- *J. Biol. Chem.*, 1971, v. 246, p. 402 - 414.
- Paoletti R. The role of cyclic 3', 5' AMP and its derivatives in lipid and carbohydrate metabolism.- In: Pharmacological control of lipid metabolism/Eds. W. Holms, R. Paoletti, D. Kritchevsky. N. Y., 1972, p. 89.
- Phels D. S., Nordendrand K., Nelson B.D., Ernste L. Inhibition of purified mitochondria ATPase ( $F_1$ ) by batophenanthroline and relief of the inhibition by uncouplers.- *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1975, v. 64, N 4, p. 1005 - 1010.
- Pictet R., Rutter W.J. Development of embryonic endocrine pancreas.- In: Handbook of physiology. Sect. 7. Endocrinology. V. 1. Baltimore: Williams A., Wilkins Co., 1972, p. 25 - 66.
- Placer Z., Slabochova Z. Lipoperoxidation im Leberhomogenat wahrend des Hungers.- *Nahrung*, 1964, Bd 8, N 4, S. 357 - 359.
- Pfeifer U. Morphological aspects of intracellular protein - degradation Autophagy.- *Acta biol. med. germ.*, 1978, v. 40, p. 1619 - 1624.
- Pontremoli S., Melloni E., Salamino F. e.a. Changes in rabbit-liver lysosomes and fructose 1,6-bisphosphatase induced by cold and fasting.- *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1973, v. 70, N 12, p. 3674 - 3678.
- Pontremoli S., Melloni E., Accorsi A., De Flora A., Salamino F., Horecker B.L. Evi-



- dence for the modification of fructose 1,6-bisphosphatase by two distinct lysosomal proteases. - Biochem. biophys. Res. Commun., 1974, v. 60, N 1, p. 474 - 481.
- Popov Ch, S., Geneva L. Y. Effect of some stress factors on the stability of rat liver lysosomes and mitochondria. - Compt. rend. Acad. bulg. sci., 1973, v. 26, p. 277 - 280.
- Porte D., Robertson R. P. Control of insulin secretion by catecholamines, stress and sympathetic nervous system. - Fed. Proc., 1973, v. 32, p. 1792 - 1796.
- Rachmilewitz D., Stein O., Rohein P. S., Stein Y. Metabolism of iodinated high density lipoproteins in the rat. II. Autoradiographic localization in the liver. - Biochim. biophys. Acta, 1972, v. 270, N 3, p. 414 - 425.
- Ricciutti M. A. Lysosomal and myocardial cellular injury. - Am. J. Cardiol., 1972, v. 30, N 10, p. 498 - 502.
- Robinson D. C., Wing D. R. Clearing factor lipase and its role in the regulation of Triglyceride utilization. Studies on the enzyme in adipose tissue. - In: Pharmacological control of lipid metabolism / Eds. W. Holms, R. Paoletti, D. Kritchusky. N. Y., 1972, p. 7 - 24.
- Rusika F. J., Beinert H. A new membrane iron-sulfur flavoprotein of the mitochondrial electron transfer system. The entrance point of the fatty acid dehydrogenation pathway. - Biochem. biophys. Res. Commun., 1975, v. 66, N 2, p. 622 - 631.
- Rusika F. J., Beinert H. A new iron-sulfur flavoprotein of the respiratory chain. A component of the fatty acid  $\beta$ -oxidation pathway. - J. Biol. Chem., 1979, v. 252, N 23, p. 8440 - 8445.
- Sawyer N. J., Oliver J. T., Troop R. S. Observation on the role of the RES in the metabolism of adrenocortical steroids. - Steroids, 1963, v. 2, p. 213.
- Schonbaum G. R., Bonner W. D., Storey Jr. B. T., Bähr J. T. Specific inhibition of the cyanide-insensitive respiratory pathway in plant mitochondria by hydroxamic acid. - Plant Physiol., 1971, v. 47, N 1, p. 124 - 128.
- Scow R. O., Blanchetto-Mackie E., Joan Hamosh M., Evans A. J. Catabolism of chylomicrons. - Wiss. Veröff. Dtsch. Ges. Ernähr., 1973, v. 23, p. 100 - 114.
- Schroeder H. R., Ganger J. A., Wells W. W.



- On lysosomal fragility and induction of liver hexosemonophosphate dehydrogenases in the fasted - re-fed rat. - Arch. Biochem. and Biophys., 1976, 172, 1.
- Seegers W., Janoff A. Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. VI. Partial purification and characterization of a mast - cell rupturing component. - J. Exp. Med., 1966, v. 124, p. 833.
- Sela M. Antigenicity: Some Molecular Aspects. - Science, 1969, v. 166, N 3911, p. 1365 - 1374.
- Selye H. Syndrome produced by diverse noxious agents. - Nature, 1936, v. 138, p. 32.
- Shearer G. M., Rehn T. G., Schmitt - Verhulst A. - M. Role of the murine major histocompatibility complex in the specificity of in vitro T - cell - mediated lympholysis against chemically - modified autologous lymphocytes. - Transplant. Rev., 1976, v. 29, p. 222 - 248.
- Shonk C. E., Koven B. J., Majima H., Boxer G. E. Enzyme patterns in human tissue. II. Glucocortic enzyme patterns in nonmalignant human tissues. - Cancer Res., 1964, v. 24, p. 722 - 731.
- Slijovic V. S., Warr G. W., Barrett J. M. Stimulation on hepatic phagocytosis and antibody response. - In: Kupffer Cell and Other Liver Sinus. Cells/ Eds. E. Wisse, D. L. Knook. Amsterdam, 1977.
- Souhami R. L. The effect of colloidal carbon on the organ distribution of sheep red cells and the immune response. - Immunology, 1972, v. 22, p. 685.
- Skrede S., Bremer G. Oxidative phosphorylation accompanying the  $\beta$  - oxidation of carnitine - bound fatty acids. - Acta chem. Scand., 1965, v. 19, N 8, p. 1995 - 1997.
- Soling H. S., Brand J. e. a. Hormonal control of hepatic glycolysis and glycconeogenesis with special reference to the role of enzyme interconversion. - Horm. and Cell. Regul. Proc., 2nd L N. S. E. M. Eur. Symp., 1978, p. 209 - 225.
- Spilberger C. D. Anxiety as an emotional state. - In: Anxiety current trends in theory and research. V. 1. N. Y., 1972.
- Stein O., Stein Y. High density lipoproteins reduce the uptake of low density lipoproteins by human endothelial cells in culture. - Biochim. biophys Acta, 1976, v. 431, p. 363 - 368.
- Sutherland E. W., Rall T. W. The regulation of adenosine 3', 5' - phosphate and phosphorylase. - The actions of Pharmacol. Rev., 1960, v. 42, p. 265.
- Szego C. H. The lysosom as a mediator of hormone action. - In: Recent Progress in Hormone Research. V. 30/ Ed. R. O. Greep. Academ. Press., 1974.



- Szego C.M., Rakich D.K., Seeler B.J. e.a. Lysosomal labilization: Rapid, target specific effect of ACTH. - *Endocrinology*, 1974, v. 96, N 3, p. 863.
- Taunton O.B., Stifel F.B., Green H.L., Herman R.H. Rapid reciprocal changes in rat hepatic glycolytic enzyme and fructose diphosphatase activities following insulin and glucagon injection. - *J. Biol. Chem.*, 1974, v. 249, N 22, p. 7228 - 7239.
- Track N.S. Evolutionary aspects of the gastrointestinal hormones. - *Comp. Biochem. Physiol.*, 1973, 453.
- Triger D.R. The liver as an immunological organ. - *Gastroenterology*, 1976, v. 71, p. 162 - 168.
- Van Berkel T.J.C., Van Tol A. In vivo uptake of human and rat LDL and HDL by parenchymal and nonparenchymal cells from rat liver. - *Biochim. biophys. Acta*, 1978, v. 530, p. 299 - 304.
- Verity M.A., Brown W.I. Membrane permeability of hepatic mitochondria and lysosomes studied by structure - linked enzyme changes. - *Exp. Mol. Pathol.*, 1973, v. 19, N 1, p. 1 - 14.
- Vihko U., Salminen A., Rantamaki J. Acid Hydrolase Activity in Red and White Skeletal Muscle of Mice During a Two-Week Period Following Exhausting Exercise. - *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1978, v. 378, p. 99 - 106.
- Virolainen M. Hematopoietic origin of macrophages as studied by chromosome markers in mice. - *J. Exp. Med.*, 1968, v. 127, p. 943 - 958.
- Volkman A., Gowans J.L. The origin of macrophages from bone marrow in the rat. *Brit. - J. Exp. Pathol.*, 1965, v. 46, p. 62 - 70.
- Warr G.W., Sljivic V.S. Origin and division of liver macrophages during stimulation of the mononuclear phagocyte system. - *Cell. Tissue Kinet.*, 1974, v. 7, p. 559 - 565.
- Weissmann G. The effects of steroids and drugs on lysosomes. - In: *Lysosomes in Biology and Pathology*. V. 1. /Eds. J. T. Dingle, H. S. Fell. Amsterdam - London: North - Holland Publ. Co., 1969, p. 276 - 295.
- Wekerle H., Cohen J.R., Feldman M. Selbst-Toleranz und Autoimmunität. Ein neues Konzept und seine Bedeutung. - *Dtsch. Med. Wschr.* 1974, Bd 99.
- Whereat A.F., Orishimo U.W. Effect of fasting and diabetes on fatty acid synthesis by heart mitochondria. - *Am. J. Physiol.*, 1969, v. 217, N 4.
- Williamson A.R. The biological origin of antibody diversity. - *Ann. Rev. Biochem.*, 1976, v. 45, p. 467.
- Zak R. Cardiac Hypertrophy and Cardiomyopathy. - *Am. Heart Assoc., Monogr.*, 1974, v. 43, p. 17.

ОГЛАВЛЕНИЕ  
Введение . . . . .

ЧАСТЬ I.  
СТРЕСС: НЕЙРО-  
ВЗАИМООТНОШЕ-  
НИИ И УСТОЙЧИВОСТЬ

Глава 1. Нейро-  
эндокринно-  
Глава 2. Эндокринно-  
Глава 3. Эндокринно-  
Глава 4. Эндокринно-

ЧАСТЬ II.  
ЭНДОКРИННО-  
ПРИ СТРЕССЕ  
ИЗУЧЕНИИ МО

Глава 1. Эндокринно-  
Глава 2. Эндокринно-  
Глава 3. Эндокринно-

Глава 4. Эндокринно-  
Заключение .  
Литература .



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
ЧАСТЬ I.	
СТРЕСС: НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И МЕЖЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕ- ЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА . . . . .	8
Глава 1. Нейроэндокринные механизмы развития об- щего адаптационного синдрома . . . . .	9
Глава 2. Энергетические аспекты резистентности . .	38
Глава 3. Структурные аспекты резистентности . . .	69
Глава 4. Иммунологические аспекты резистентности	104
ЧАСТЬ II.	
ЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРИ СТРЕССЕ, ПРИНЦИП СИСТЕМНОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТРЕССА	126
Глава 1. Роль циклических нуклеотидов в регуляции обмена веществ . . . . .	-
Глава 2. Липопротеиды и регуляция внутриклеточного метаболизма . . . . .	145
Глава 3. Участие лизосом в адаптивно-восстанови- тельных процессах. Структурный след адаптации . . . . .	161
Глава 4. Гомеостаз как функциональная система . . .	185
Заключение . . . . .	215
Литература . . . . .	216



Лев Евгеньевич Панин

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА

Ответственный редактор  
Дмитрий Николаевич Маянский

Утверждено к печати Институтом клинической  
и экспериментальной медицины СО АМН СССР

Редактор издательства Т.М. Комарова, Л.Б. Кулакова.  
Художественный редактор Т.Ф. Каминина  
Художник А.И. Смирнов  
Технический редактор Л.Г. Филина  
Корректоры В.А. Князева, А.В. Пименов

---

ИБ № 23160

Сдано в набор 05.08.82. Подписано к печати 07.02.83  
МН - 05509. Формат 60х90 1/16. Бумага тип № 3.  
Офсетная печать. Усл. печ.л. 14,5. Усл. кр.-отт. 14,9.  
Уч.-изд. л. 16. Тираж 7000 экз. Заказ № 499.  
Цена 1 р. 20 к.

---

Издательство "Наука", Сибирское отделение.  
630099, Новосибирск, 99, Советская, 18.

4-я типография издательства "Наука".  
630077, Новосибирск, 77, Станиславского, 25.



оба.

3



Р. 20 а.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ



2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2

2000 10 2







